(19)日本国特許庁(JP)　(12)**公開特許公報(A)**　(11)特許出願公開番号
特開2004-107330
(P2004-107330A)
(43)公開日　**平成16年4月8日(2004.4.8)**

(51) Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
A61K 31/122	A61K 31/122	4C206
A61P 1/16	A61P 1/16	
A61P 35/00	A61P 35/00	

審査請求 未請求　請求項の数 13　ＯＬ　（全 17 頁）

(21) 出願番号　特願2003-298700 (P2003-298700)
(22) 出願日　平成15年8月22日 (2003.8.22)
(31) 優先権主張番号　特願2002-245178 (P2002-245178)
(32) 優先日　平成14年8月26日 (2002.8.26)
(33) 優先権主張国　日本国 (JP)

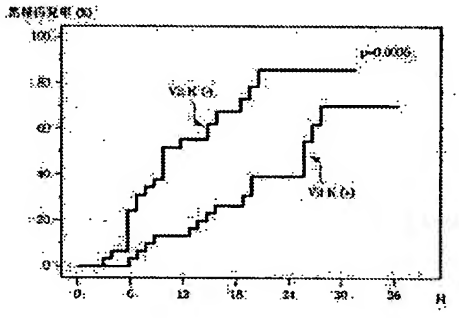
特許法第３０条第１項適用申請有り

(71) 出願人　000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川４丁目６番１０号
(74) 代理人　100079108
弁理士　稲葉　良幸
(74) 代理人　100080953
弁理士　田中　克郎
(74) 代理人　100093861
弁理士　大賀　眞司
(71) 出願人　504012066
小俣　政男
東京都文京区本郷七丁目３－１　東京大学医学部内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キノン系肝疾患治療剤

(57)【要約】
【課題】　優れた肝疾患治療予防剤を提供する。
【解決手段】　メナテトレノンを有効成分として含む、優れた肝疾患治療・予防剤を開示する。本肝疾患治療・予防剤は、肝癌、特にＤＣＰ（Des-γ-Carboxy Prothrombin）陽性肝癌に対して有効であり、門脈内腫瘍浸潤の発生抑制剤である。また、本発明によるメナテトレノンを有効成分として含む肝疾患治療・予防剤は、肝癌治療後の予後の改善に顕著な効果を奏し、肝癌の再発抑制剤としても優れた効果を奏する。さらに、本発明は、ビタミンK類を有効成分とする肝疾患治療剤・予防剤を提供する。
【選択図】　図５



【特許請求の範囲】
【請求項１】
メナテトレノンを有効成分として含む肝疾患治療・予防剤。
【請求項２】
前記肝疾患が肝癌である請求項１記載の剤。
【請求項３】
前記肝癌がDes-γ-Carboxy Prothrombin（ＤＣＰ）陽性肝癌である請求項２記載の剤。
【請求項４】
肝癌治療後の予後を改善する請求項１乃至３のいずれか一項に記載の剤。
【請求項５】
門脈内腫瘍浸潤（ＰＶＩ）の発生抑制剤である請求項４記載の剤。
【請求項６】
メナテトレノンを有効成分として含む門脈内腫瘍浸潤（ＰＶＩ）の発生抑制剤。
【請求項７】
メナテトレノンを有効成分として含む肝癌治療後の生存率改善剤。
【請求項８】
メナテトレノンを有効成分として含む肝細胞癌の再発抑制剤。
【請求項９】
メナテトレノンを有効成分として含む医薬を患者に有効量投与することを特徴とする門脈内腫瘍浸潤（ＰＶＩ）の予防方法。
【請求項１０】
メナテトレノンを有効成分として含む医薬を患者に有効量投与することを特徴とする肝細胞癌の再発抑制法。
【請求項１１】
ＰＶＩの発生抑制剤製造のためのメナテトレノンの使用。
【請求項１２】
肝細胞癌の再発抑制のためのメナテトレノンの使用。
【請求項１３】
ビタミンＫ類を有効成分として含む肝疾患治療・予防剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、メナテトレノンを有効成分とする肝疾患治療剤、より詳しくは肝癌予後改善剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
肝細胞癌（hepatocellular carcinoma、以下、「ＨＣＣ」と称する。）患者は高率に門脈浸潤（Portal Venous Invasion、以下、「ＰＶＩ」と称する。）をきたすことが知られており、一旦ＰＶＩが発生すると予後は極めて不良である。ＨＣＣ患者におけるDes-γ-Carboxy Prothrombin（以下、「ＤＣＰ」と称する。）の高値が、その後のＰＶＩ進展と密接に関連することが知られている（非特許文献１参照）。ここで、ＤＣＰとは、ＰＩＶＫＡ－ＩＩ（ProteinInduced by Vitamin K Absence or Antagonist）とも称される、正常な凝固活性を持たないプロトロンビンで、ビタミンＫ（以下、「ＶＫ」と称する。）が欠乏した状況で増えることが知られており、ＶＫの欠乏・ＶＫの吸収障害のマーカーとして用いられるタンパク質であり、また、ＤＣＰ高値ＨＣＣ患者に対しＶＫを投与すると血清のＤＣＰ値が低下すること（非特許文献２参照）、in vitroでＤＣＰ産生のＨＣＣcell lineに対しビタミンＫ－ＩＩ（以下、「ＶＫ－ＩＩ」と称する。）を投与することで細胞の増殖が抑制されること、が報告されている（非特許文献３参照）。
【０００３】
しかしながら、ＨＣＣ治療後の患者にＶＫ－ＩＩを投与することによってＰＶＩの発生

を抑制できること、及び肝細胞癌再発抑制により予後を改善できることについての臨床データは未だ取られたことがなかった。

【非特許文献１】Koike Y. Cancer 2001；91：561-9
【非特許文献２】Cancer 1992；69：31-8
【非特許文献３】Hepatology 1995；22：876-82

【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
そこで、本発明は、優れた肝疾患治療予防剤を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明は、ＤＣＰ産生ＨＣＣ患者に対する経口ＶＫ－ＩＩ製剤の投与が、ＨＣＣ治療後のＰＶＩ発生抑制と予後改善に寄与すること、並びに、肝癌の治療後再発を抑制することを初めて見出しなされたものである。
【０００６】
上記目的は、メナテトレノンを有効成分として含む肝疾患治療・予防剤により達成される。
【０００７】
本発明の好ましい態様によれば、前記治療・予防剤において、前記肝疾患が肝癌であることを特徴とする。
【０００８】
本発明の好ましい態様によれば、前記治療・予防剤において、前記肝癌がDes-γ-Carboxy Prothrombin（ＤＣＰ）陽性肝癌であることを特徴とする。
【０００９】
本発明の好ましい態様によれば、前記治療・予防剤において、肝癌治療後の予後を改善することを特徴とする。
【００１０】
本発明の好ましい態様によれば、前記治療・予防剤は門脈内腫瘍浸潤（ＰＶＩ）の発生抑制剤であることを特徴とする。
【００１１】
また、上記目的は、メナテトレノンを有効成分として含む門脈内腫瘍浸潤（ＰＶＩ）の発生抑制剤により達成される。
【００１２】
また、上記目的は、メナテトレノンを有効成分として含む肝癌治療後の生存率改善剤により達成される。
【００１３】
また、上記目的は、メナテトレノンを有効成分として含む肝細胞癌の再発抑制剤により達成される。
【００１４】
また、上記目的は、メナテトレノンを有効成分として含む医薬を患者に有効量投与することを特徴とする門脈内腫瘍浸潤（ＰＶＩ）の予防方法により達成される。
【００１５】
また、上記目的は、メナテトレノンを有効成分として含む医薬を患者に有効量投与することを特徴とする肝細胞癌の再発抑制法により達成される。
また、上記目的は、ＰＶＩの発生抑制剤製造のためのメナテトレノンの使用により達成される。
【００１６】
また、上記目的は、肝細胞癌の再発抑制のためのメナテトレノンの使用により達成される。
【００１７】

さらに、上記目的は、ビタミンＫ類を有効成分として含む肝疾患治療・予防剤により達成される。

【００１８】

本発明にかかるメナテトレノン含有肝疾患治療剤は、肝疾患、特に、ＤＣＰ陽性肝癌に対するＰＶＩの発生抑制効果に優れており、また、肝癌治療後の予後の改善効果に優れている。更に、本発明にかかるメナテトレノン含有肝疾患治療剤は、肝癌の治療後の再発抑制に極めて有用である。

【発明の効果】

【００１９】

本発明によるメナテトレノン含有肝疾患治療剤は、肝疾患、特に、ＤＣＰ陽性肝癌に対するＰＶＩの発生抑制効果に優れており、また、肝癌治療剤の予後の改善効果に優れている。

【００２０】

さらに、本発明によるメナテトレノン含有肝疾患治療剤は、肝癌の治療後の再発抑制に極めて有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２１】

以下、実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【００２２】

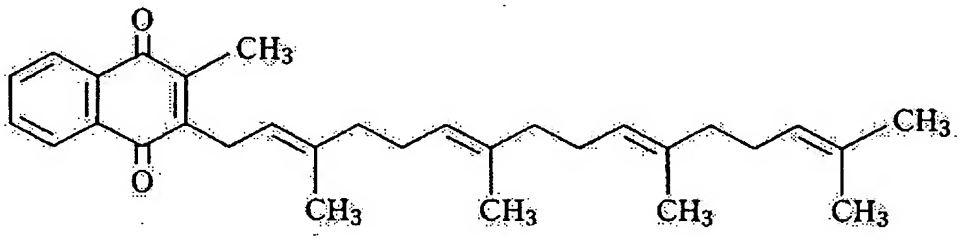
本発明の対象である慢性肝炎、肝硬変からは高率に肝癌が発癌し、いったん発癌すると治療後高率に再発する。例えば、Ｃ型肝炎やＢ型肝炎から肝硬変となり、腫瘍切除後、再発するケースがある。本発明の肝疾患治療剤によれば、このような肝癌治療後の予後を極めて有効に改善（即ち、再発の予防又は治療）することができる。また、予後不良な肝癌の再発形態の一つであるＰＶＩの発生を極めて有効に抑制することができる。

【００２３】

本発明で使用するメナテトレノンとは、化学名２－メチル－３－テトラプレニル－１，４－ナフトキノン（2-methl-3-tetraprenyl-1,4-naphthoquinone）であり、その構造式を以下に示す。

【００２４】

【化１】



メナテトレノンは黄色の結晶又は油状の物質で、におい及び味はなく、光により分解しやすい。また、水にはほとんど溶けない。メナテトレノンは、ビタミンＫ－ＩＩ（ＶＫ－ＩＩ）とも称され、その薬理作用は、血液凝固因子（プロトロンビン、VII、IX、X）のタンパク合成過程で、グルタミン酸残基が生理活性を有するγ－カルボキシグルタミン酸に変換する際のカルボキシル化反応に関与するものであり、正常プロントロビン等の肝合成を促進し、生体の止血機構を賦活して生理的に止血作用を発現するものである。

【００２５】

本発明に係る医薬の有効成分であるメナテトレノンは、無水物であってもよいし、水和物を形成していてもよい。また、メナテトレノンには結晶多形が存在することもあるが限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもよいし、結晶形混合物であってもよい。さ

らに、本発明にかかるメナテトレノンが生体内で分解されて生じる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

【００２６】

本発明において用いるメナテトレノンは、公知の方法で製造することができ、代表的な例として、特開昭４９－５５６５０号公報に開示される方法によれば容易に製造することができる他、合成メーカーから容易に入手することもできる。また、メナテトレノンはカプセル剤、注射剤等の製剤としても入手できる。本発明にかかる医薬は、メナテトレノンをそのまま用いてもよいし、または、公知の薬学的に許容できる担体等（例：賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調整剤、防腐剤、抗酸化剤等）、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して慣用される方法により製剤化してもよい。また、必要に応じて、ビタミン類、アミノ酸等の成分を配合してもよい。製剤化の剤形としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、パップ剤等があげられる。

【００２７】

また、本発明においては、メナテトレノンの投与形態は特に限定されないが、経口的に投与することが好ましい。メナテトレノンのカプセル剤は商品名ケイツーカプセル（エーザイ株式会社製）、グラケーカプセル（エーザイ株式会社製）として、またシロップ剤は商品名ケイツーシロップ（エーザイ株式会社製）として、注射剤は商品名ケイツーＮ注（エーザイ株式会社製）として入手することができる。

【００２８】

本発明に係るメナテトレノン含有医薬は肝疾患治療・予防に有用である。メナテトレノンの好ましい投与量としては、通常、１０～２００ｍｇ／日であり、更に好ましくは３０～１３５ｍｇ／日である。

【００２９】

［実施例］

以下に本発明の実施例を挙げるが、これらは例示的なものであって、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて実施することが可能であり、かかる変更も本願特許請求の範囲に包含される。

【００３０】

実施例１

以下のようにして、臨床試験（Randomized Prospective Controlled Study）を行った。

【００３１】

肝癌患者（Patients with Hepatocellular carcinoma）のうち、血清ＤＣＰレベルが６０IU／Lより大きいもの（ＤＣＰ陽性肝癌）を試験対象として含めた。一方、門脈浸潤（portalvenous invasion）を伴う患者や、既にＶＫ又はアンチＶＫ剤投与によるＶＫ代謝作用のある患者は試験対象から除外した。試験対象の詳細は表１に示すとおりである。

【００３２】

【表１】

試験対象
対象被験者
1. 肝癌患者
2. 血清　DCP levels ≧ 60 IU/L
対象外被験者
1. 門脈浸潤
2. 肝外転移
3. コントロール不良腹水
4. ビリルビン >3.0mg/dl
5. Vitamin K製剤、ワーファリン内服

VK-II投与群
肝癌治療後にvitamin K-II（グラケー）45mg 3X 内服
VK-II非投与群
肝癌の治療のみ
判定
1. 門脈浸潤発生
2. 死亡

図１は、患者の選択フローチャートである。１９９９年２月から２００１年１１月に、１２６人の肝癌患者を治療に供した。肝癌治療としては、ＨＣＣに対して経皮的焼灼療法（ＲＦＡ　及び/又は　ＰＥＩＴ）、経血管的治療（ＴＡＥ　又は　ＴＡＩ）、外科的切除のいずれかの治療を行った。これらの患者のうち、５人が本実験対象から除外された。

【００３３】

次に、１２１人の患者は、無作為に治療群（treated group；ｎ＝６０）と非治療群（untreated group；ｎ＝６１）に分けられた。治療群は、肝癌治療後にＶＫ－ＩＩ（商品名グラケー：エーザイ株式会社製）を４５ｍｇ／日で経口投与される群であり、非治療群は、ＶＫ－ＩＩを投与されない群である。

【００３４】

肝癌治療の後、追跡試験（follow-up）を行った。追跡試験は、外来患者に対し、超音波検査（腹部エコー）を３ヶ月毎に行い（receiving ultrasonography every 3months）、ＣＴスキャン処理を６ヶ月毎に行い（CT scanevery 6 months）、そしてalfa-fetoproteinとDCPを腫瘍マーカーで１ヶ月毎に測定した。

【００３５】

表２は、患者のプロファイルを示したものである。治療群と非治療群との間で各臨床的パラメータに重要な差は認められなかった。

【００３６】

【表２】

Patients Profile

	治療群（n=60）	非治療群（n=61）	P
年齢	66.9±7.0	67.3±7.5	.8
性（男/女）	36/24	45/16	.12
ウイルス（HCV/non HCV）	50/10	52/9	.81
腫瘍径（mm）	32±11	35±18	.27
腫瘍数	4.0±3.2	4.3±3.5	.66
Child class（A/B or C）	18/42	27/34	.13
アルブミン（g/dl）	3.4±0.5	3.5±0.5	.3
ビリルビン（mg/dl）	1.2±0.7	1.1±0.9	.4
ALT（IU/L）	55±38	61±47	.47
プロトロンビン（%）	78±16	78±14	.99
血小板（$10^4/mm^3$）	10.8±6.0	11.5±6.6	.52
AFP（ng/L）	2668±7666	1539±7036	.42
DCP（IU/L）	985±2639	1178±5108	.80
PTA with/without	48/12	41/20	.15

average±SD（Median）

図２は、血清中のＤＣＰレベルの変化を示したグラフである。実線は治療群を表し、点線は非治療群を表している。肝癌治療の後においては、治療群、非治療群の双方において、ＤＣＰレベルが低下した。その後、治療群のＤＣＰレベルは１２ヶ月間ほぼ同様であったのに対して、非治療群のＤＣＰレベルは徐々に増加した。

【００３７】

図３は、ＰＶＩの発生率（Incidenceof PVI development）の変化を示したグラフである。図３に示すように、治療群においては、ＰＶＩ発生率が１年経過後では２％であり、２年経過後では２３％であった。一方、非治療群においては、ＰＶＩ発生率は１年経過後では２３％であり、２年経過後では４７％であった（Ｐ＝０．０１８）。

【００３８】

図４は、生存率（Survival Rates）の変化を示したグラフである。図４に示すように、生存率は治療群においては２年経過後では６６％であり、一方、非治療群においては２年経過後では２８％であった（Ｐ＝０．０４４）。

【００３９】

各群のＰＶＩ発生率、生存率は統計的に処理した。即ち、Cox Proportional Hazard modelを用いて求め、log-rank法により検定した。平均観察期間は１２±８月とした。

【００４０】

以上の結果により、ＶＫ－ＩＩ製剤を経口投与することにより、ＤＣＰ陽性ＨＣＣ患者のＰＶＩ発生率を極めて有効に抑制し、また生存率を極めて増加させ、肝癌治療後の予後を顕著に改善することが示唆された。

実施例２

ＶＫ－ＩＩによる肝細胞癌の治療後再発の抑制効果と安全性を検討する目的で、以下の試験を行った。

即ち、１９９９年３月から２００１年３月に、肝細胞癌と診断され、且つ、その治療後に造影ＣＴにて完全に壊死（または治癒切除）と判断された症例（６１例）をエントリーし、エントリー症例を、患者ＩＤ番号末尾が奇数をＶＫ－ＩＩ投与群、偶数を非投与群（対照群）の２群に分け、投与群にはＶＫ－ＩＩ製剤（商品名グラケー；エーザイ株式会社製）を４５ｍｇ／日の投与量にて経口投与した。３ヵ月毎に造影ＣＴまたはＭＲＩを行い、

再発までの期間を統計的に解析した。即ち、Ｋａｐｌａｎ－Ｍｅｉｅｒ法（Ｌｏｇｒａｎｋ検定）で比較し、再発の危険のある割合（Ｒｉｓｋ　Ｒａｔｉｏ）をＣｏｘ比例ハザードモデルで解析した。

【００４１】

エントリー症例は表３に示すように６１例（投与群３２例、非投与群２９例）で平均観察期間１９．６ヶ月（７－３２）であった。

【００４２】

【表３】

被験患者	投与群（32例）	対照群（29群）
年齢	63.3±7.5（48-75）	64.5±6.7（45-74）
性（M/F）	23/9	18/11
病因（C型/B型/B+C型）	28/3/1	26/2/1
飲酒歴（常習+非常習）	10/22	3/26
初発/再発	15/17	14/15
腫瘍径（mm）	17.7±5.1（10-30）	19.4±6.9（10-38）
腫瘍数	1.50±0.88（1-4）	1.48±0.74（1-3）
Log AFP（ng/ml）	1.47±0.61（0.60-3.09）	1.72±0.91（0.48-3.88）
PIVKA-Ⅱ（mAU/ml）	41.8±65.4（8-346）	70.3±104.1（7-417）
肝機能（LD A/B/C）	15/16/1	13/15/1
治療法（切除/非切除）	1/31	3/26
平均観察期間（月）	24.3±7.1（13-37）	24.2±8.3（12-37）

肝癌の累積再発率を求めたところ、１年再発率が（ＶＫ－ＩＩ投与群）：（対照群）＝１２．５％：５５．２％、２年再発率が（ＶＫ－ＩＩ投与群）：（対照群）＝３９．６％：８５．５％であった。このことから、肝癌の累積再発率は、ＶＫ－ＩＩ投与群において、対照群に比して有意に抑制された。

【００４３】

図５は、肝癌再発抑制（５０％抑制）に対するＶＫ－ＩＩ投与の効果を示したグラフである。図５に示すように、５０％再発までの期間は、ＶＫ－ＩＩ投与群で２６ヶ月であったのに対し、対照群では１０ヶ月であった。

【００４４】

また、ＨＣＶ症例（Ｃ型肝炎症例）に限った場合について、同様に肝癌の累積再発率を求めたところ、１年再発率が（ＶＫ－ＩＩ投与群）：（対照群）＝７．１％：６１．５％、２年再発率が（ＶＫ－ＩＩ投与群）：（対照群）＝３７．８％：８７．２％であった。このことから、ＨＣＶ症例に限った場合においても、肝癌の累積再発率は、ＶＫ－ＩＩ投与群において、対照群に比して有意に抑制された。

図６は、肝癌再発抑制（５０％再発）に対するＶＫ－ＩＩ投与の効果確認試験において、ＨＣＶ症例に限った場合の結果を示したグラフである。図６に示すように、５０％再発までの期間は、ＶＫ－ＩＩ投与群で２６ヶ月であったのに対し、対照群では１０ヶ月であった。

【００４５】

図９は、Ｃｏｘ比例ハザードモデルによって再発危険のある割合（Ｒｉｓｋ　Ｒａｔｉｏ＝ＲＲ）を解析した結果を示した図である。図９に示すように、肝癌再発へのＲｉｓｋ

Ｒａｔｉｏは、対照群を１とした場合、ＶＫ－ＩＩ投与群は０．３２９と約３分の１で、特に、ＨＣＶ症例に限ると、ＶＫ－ＩＩ投与により０．２１０となり、約５分の１に危険性が低下した。

【００４６】

図７は、肝癌再発抑制（５０％抑制）に対するＶＫ－ＩＩ投与の効果確認試験において、局所再発例を除いた場合の結果を示したグラフである（ＶＫ－ＩＩ投与群：２９例、非投与群：２２例）。また、図８は、肝癌再発抑制（５０％抑制）に対するＶＫ－ＩＩ投与の効果のうち、６ヶ月以内の再発例を除いた場合の結果を示すグラフである（ＶＫ－ＩＩ投与群：３１例、非投与群：２２例）。図７及び図８に示すように、これらの場合にも肝癌の累積再発率は、ＶＫ－ＩＩ投与群において、対照群に比して有意に抑制された。

【００４７】

図１０は、治療前と再発時におけるＤＣＰを解析した結果を示したグラフである。図１０に示すように、ＶＫ－ＩＩ投与群の再発例では、すべてＤＣＰは陰性で、副作用もなく、脱落例も認められなかった。

【００４８】

本願に係るＶＫ－ＩＩの肝癌細胞の浸潤・転移に関する作用をin vitroにて調査した。浸潤能に対する作用としては、ＨｅｐＧ２細胞とマトリゲルチャンバーを用いたinvasion assayにて検討した。その結果、ＶＫ－ＩＩの添加により濃度依存的にマトリゲル内を通過した細胞の数が減少することが確認された。転移能に関する作用としては、ＶＫ－ＩＩの、細胞外マトリクス分解酵素（ＮＭＰ）の発現に対する作用についてWesternblot法により検討を行った。肝癌細胞にＶＫ－ＩＩを添加した場合のＮＭＰ－１及びＮＭＰ－３のタンパク発現を調べたところ、その発現が抑制されていることが分かった。これらにより、invitroのデータであるが、ＶＫ－ＩＩは肝癌細胞の浸潤・転移を抑制しているものと考えることができる。

【図面の簡単な説明】

【００４９】

【図１】図１は、患者の選別フローチャートである。

【図２】図２は、血清中のＤＣＰレベルの変化を示したグラフである。

【図３】図３は、ＰＶＩの発生率の変化を示したグラフである。

【図４】図４は、生存率の変化を示したグラフである。

【図５】図５は、肝癌再発抑制（５０％再発）に対するＶＫ－ＩＩ投与の効果を示したグラフである。

【図６】図６は、肝癌再発抑制（５０％再発）に対するＶＫ－ＩＩ投与の効果確認試験において、ＨＣＶ症例のみの結果を示したグラフである。

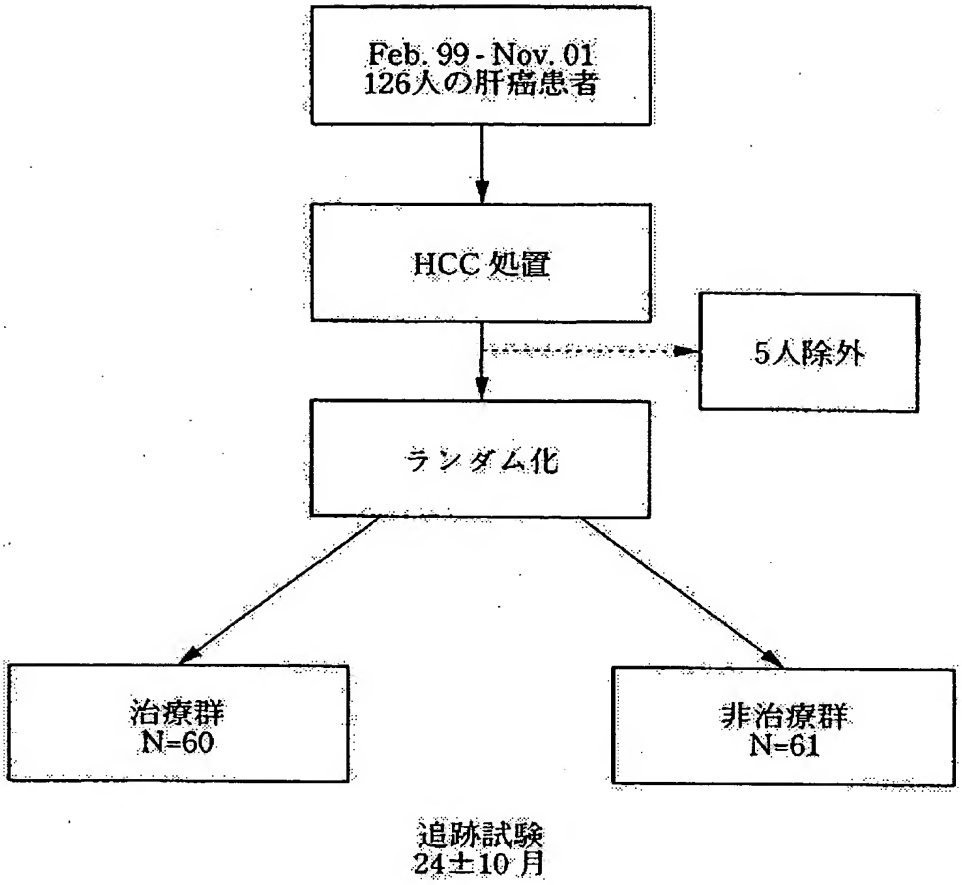
【図７】図７は、肝癌再発抑制（５０％再発）に対するＶＫ－ＩＩ投与の効果確認試験において、局所再発例を除いた場合の結果を示したグラフである。

【図８】図８は、肝癌再発抑制（５０％再発）に対するＶＫ－ＩＩ投与の効果のうち、６ヶ月以内の再発例を除いた場合の結果を示すグラフである。

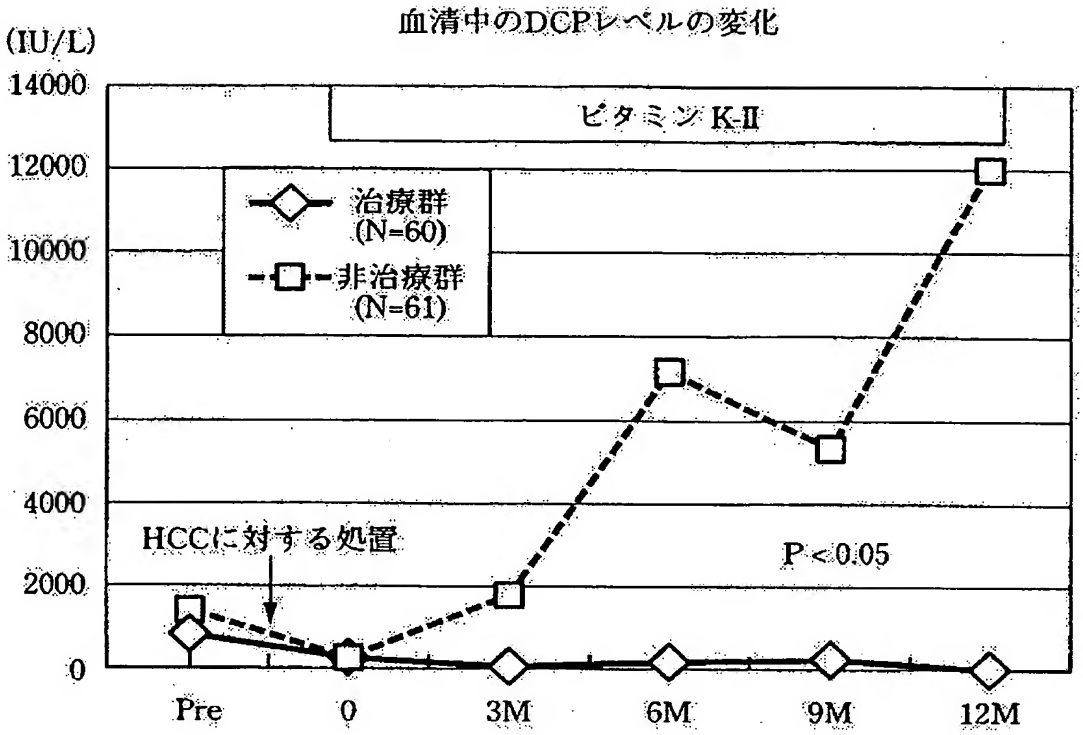
【図９】図９は、Ｃｏｘ比例ハザードモデルによって再発危険のある割合（Ｒｉｓｋ　Ｒａｔｉｏ＝ＲＲ）を解析した結果を示した図である。

【図１０】図１０は、治療前と再発時におけるＤＣＰを解析した結果を示したグラフである。

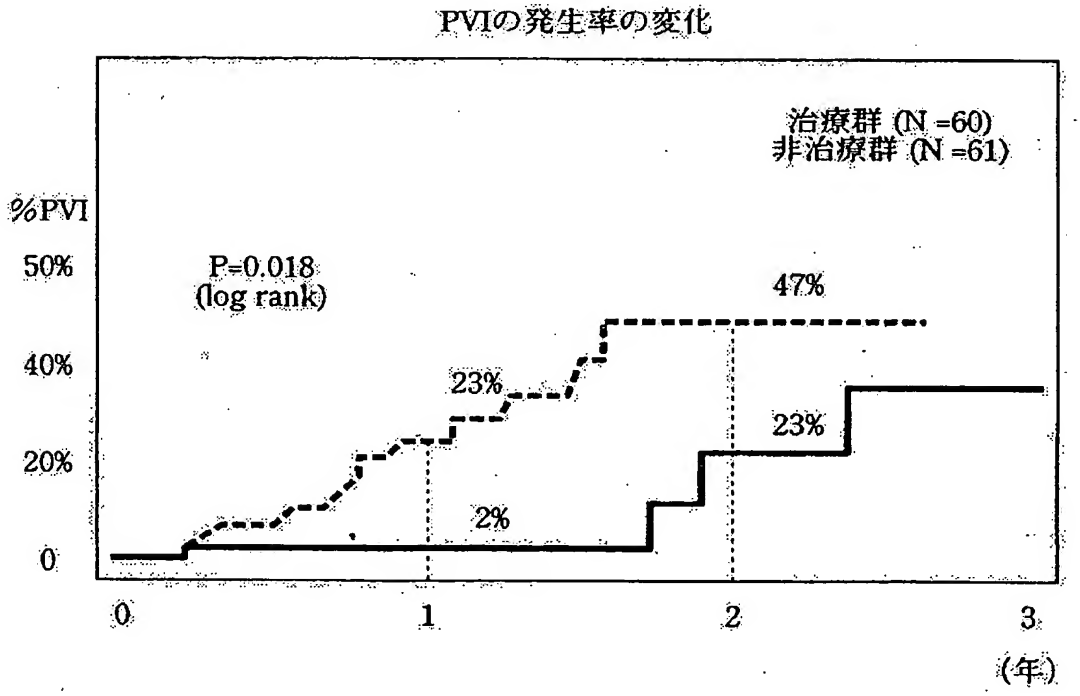
【図１】


Feb. 99 - Nov. 01
126人の肝癌患者
HCC 処置
5人除外
ランダム化
治療群
N=60
非治療群
N=61
追跡試験
24±10 月

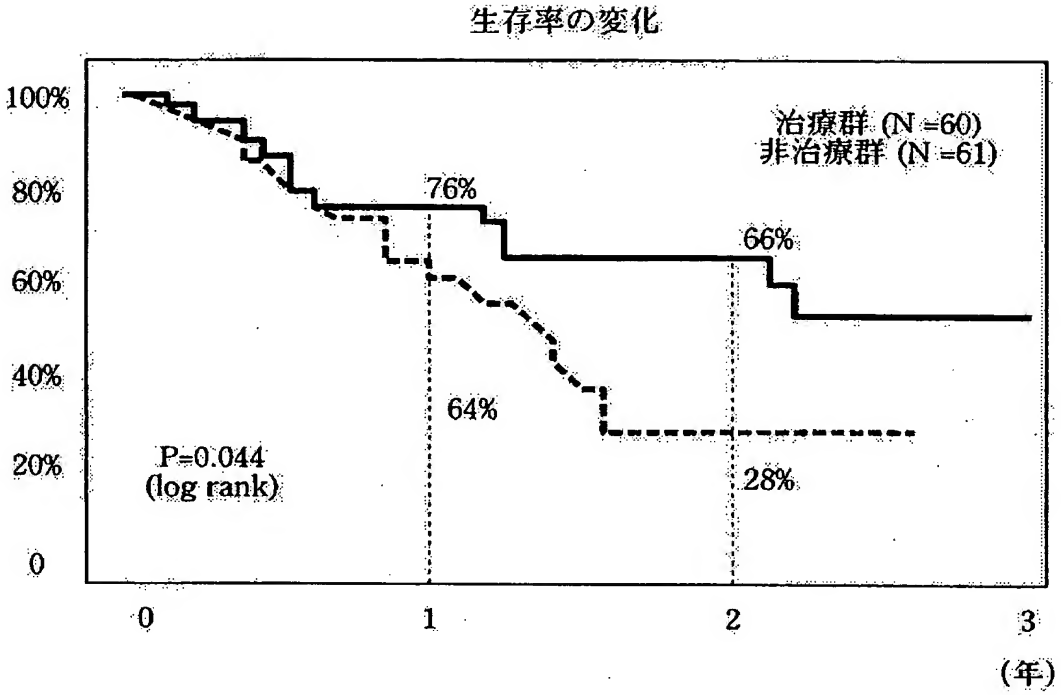
【図２】


血清中のDCPレベルの変化
(IU/L)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
ビタミンK-II
治療群
(N=60)
非治療群
(N=61)
HCCに対する処置
P<0.05
Pre
0
3M
6M
9M
12M

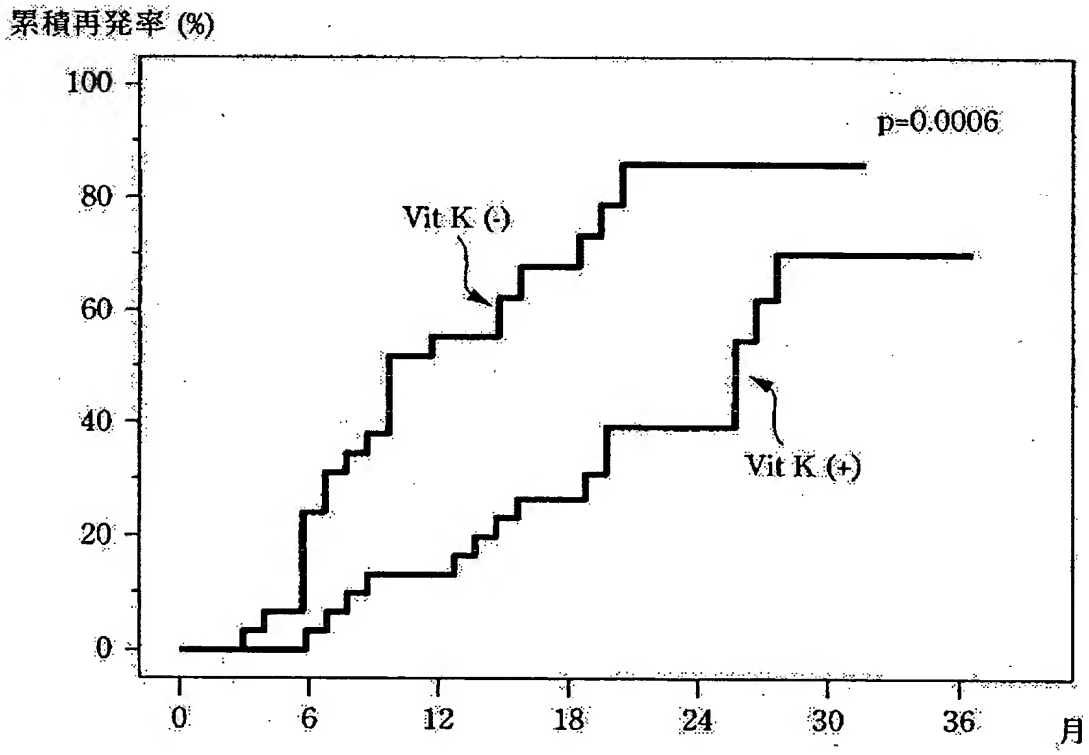
【図３】


PVIの発生率の変化
治療群 (N =60)
非治療群 (N =61)
%PVI
50%
40%
20%
0
P=0.018
(log rank)
47%
23%
23%
2%
0
1
2
3
(年)

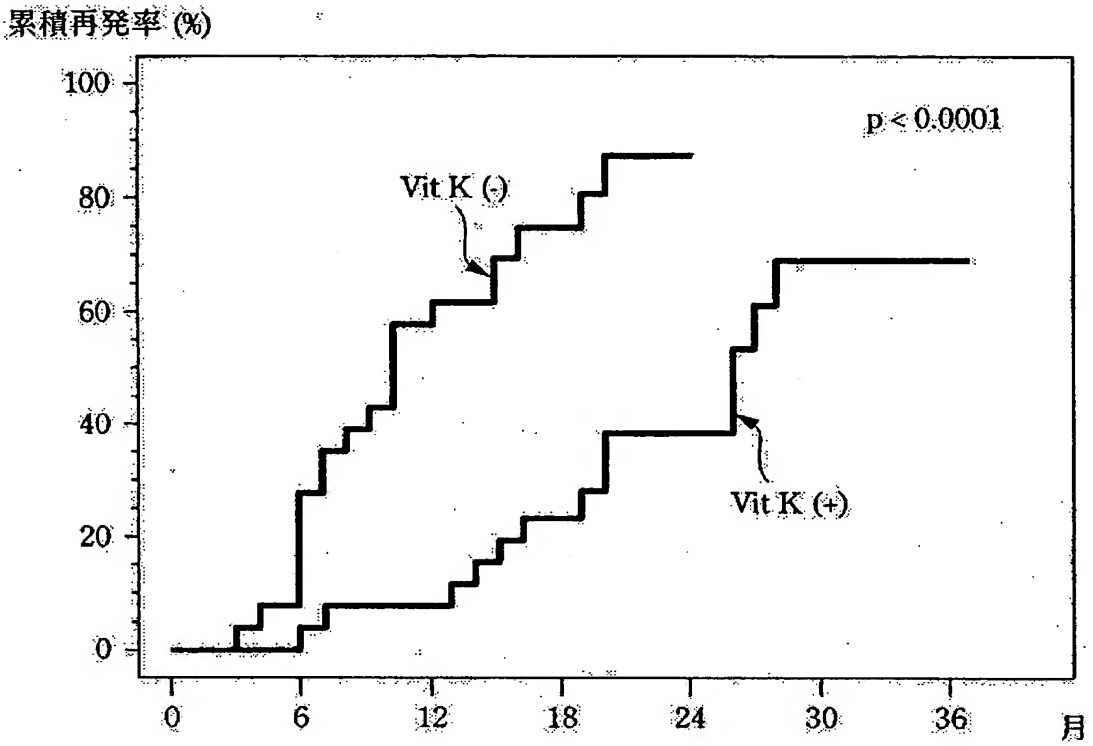
【図４】


生存率の変化
100%
80%
60%
40%
20%
0
治療群 (N =60)
非治療群 (N =61)
76%
66%
64%
28%
P=0.044
(log rank)
0
1
2
3
(年)

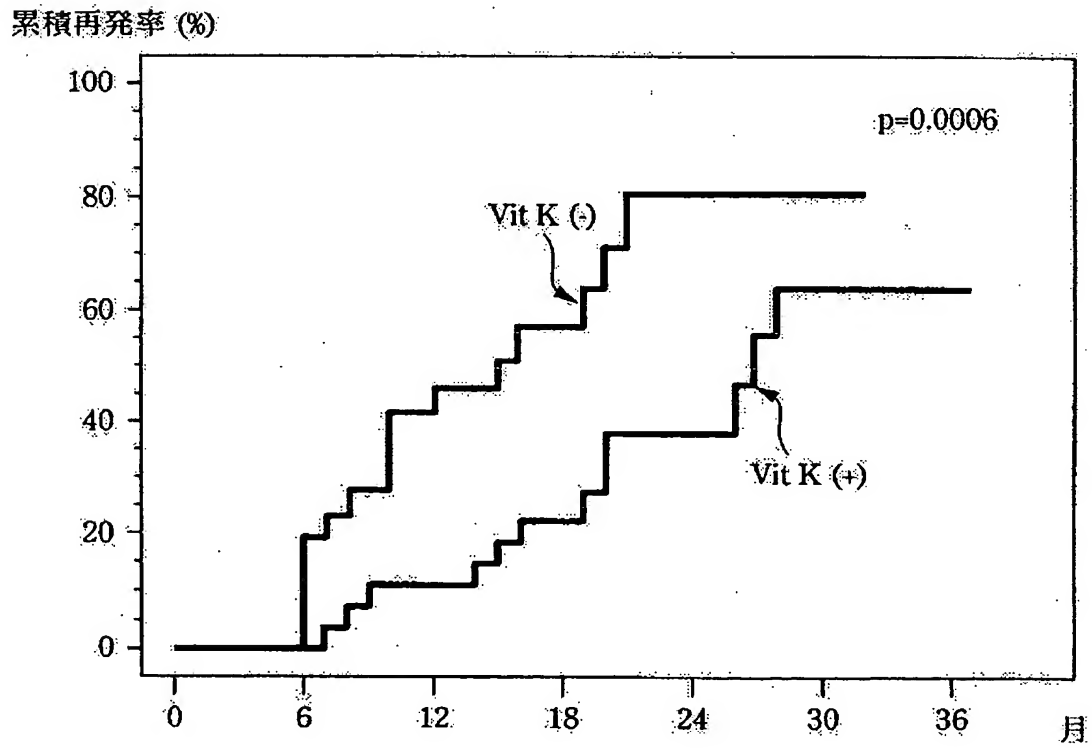
【図５】


累積再発率 (%)
100
80
60
40
20
0
p=0.0006
Vit K (-)
Vit K (+)
0
6
12
18
24
30
36
月

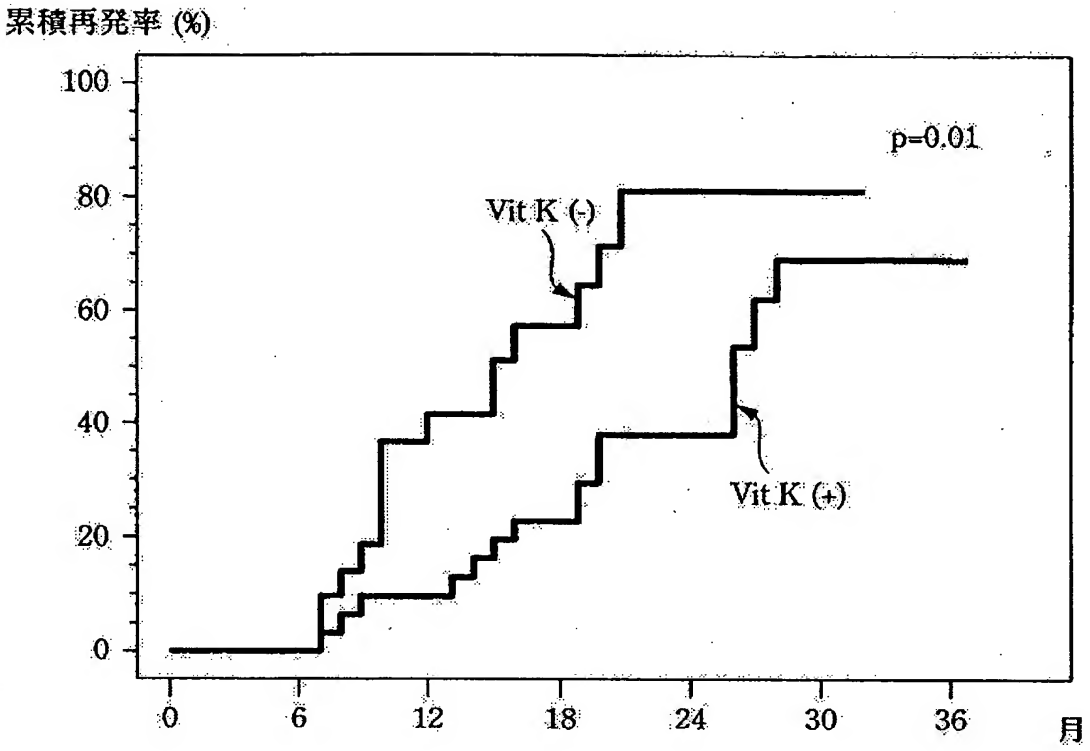
【図６】


累積再発率 (%)
100
80
60
40
20
0
p < 0.0001
Vit K (-)
Vit K (+)
0
6
12
18
24
30
36
月

【図７】


累積再発率 (%)
100
80
60
40
20
0
p=0.0006
Vit K (-)
Vit K (+)
0
6
12
18
24
30
36
月

【図８】

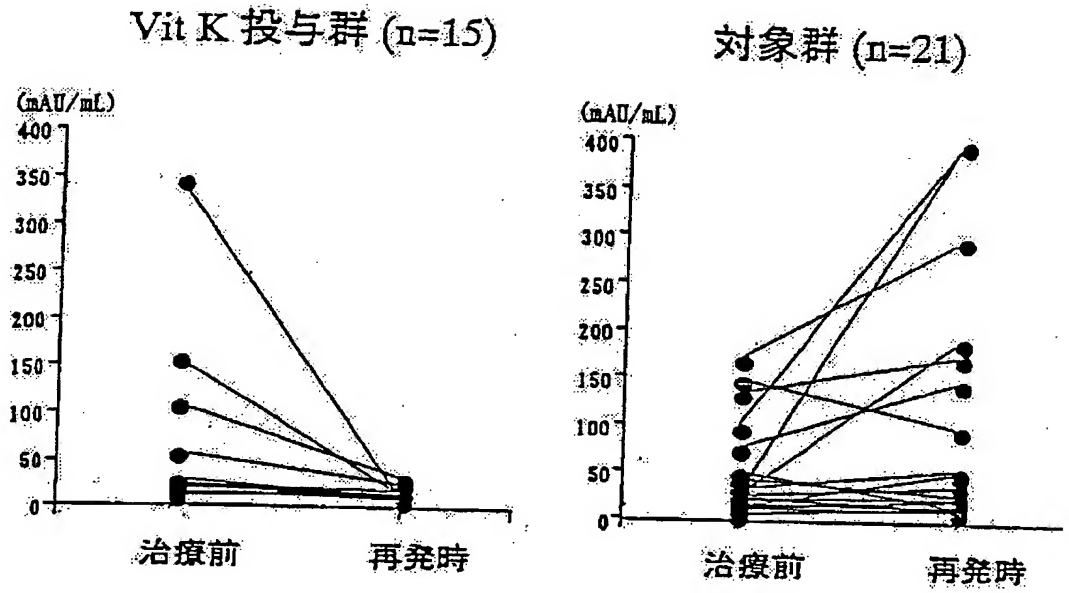


【図９】

Cox比例ハザードモデルによる肝癌再発危険の割合（RR）

		RR	p	95% C.I.
全症例	VK-Ⅱ非投与	1		
	VK-Ⅱ投与	0.329	0.0013	0.167-0.648
HCV例	VK-Ⅱ非投与	1		
	VK-Ⅱ投与	0.210	0.0001	0.094-0.468

【図１０】


Vit K 投与群 (n=15)
対象群 (n=21)
(mAU/mL)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
治療前
再発時
(mAU/mL)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
治療前
再発時

フロントページの続き

(71)出願人 504011966
白鳥 康史
岡山県岡山市鹿田町二丁目５番１号 岡山大学医学部内
(71)出願人 504012011
小池 幸宏
東京都世田谷区上用賀六丁目２５－１ 関東中央病院内
(71)出願人 504011450
山本 匡介
佐賀県佐賀市鍋島五丁目１番１号 佐賀医科大学内
(71)出願人 504011461
水田 敏彦
佐賀県佐賀市鍋島五丁目１番１号 佐賀医科大学内
(74)代理人 100079108
弁理士 稲葉 良幸
(72)発明者 小池 幸宏
東京都世田谷区上用賀六丁目２５－１ 関東中央病院内
(72)発明者 白鳥 康史
岡山県岡山市鹿田町二丁目５番１号 岡山大学医学部内
(72)発明者 椎名 秀一郎
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 寺谷 卓馬
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 小尾 俊太郎
東京都千代田区神田駿河台１－８ 杏雲堂病院内
(72)発明者 佐藤 新平
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 浜村 啓介
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 赤松 雅俊
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 建石 良介
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 藤島 知則
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 菅田 美保
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 吉田 晴彦
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 石川 隆
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 川瀬 建夫
東京都世田谷区上用賀六丁目２５－１ 関東中央病院内
(72)発明者 小俣 政男
東京都文京区本郷七丁目３－１ 東京大学医学部内
(72)発明者 水田 敏彦
佐賀市鍋島五丁目１番１号 佐賀医科大学内
(72)発明者 安武 努

佐賀市鍋島五丁目１番１号　佐賀医科大学内
(72)発明者　江口　有一郎
佐賀市鍋島五丁目１番１号　佐賀医科大学内
(72)発明者　藤本　優
佐賀市鍋島五丁目１番１号　佐賀医科大学内
(72)発明者　尾崎　岩太
佐賀市鍋島五丁目１番１号　佐賀医科大学内
(72)発明者　和田　郁子
佐賀市鍋島五丁目１番１号　佐賀医科大学内
(72)発明者　山本　匡介
佐賀市鍋島五丁目１番１号　佐賀医科大学内
Ｆターム(参考) 4C206 AA01　AA02　CB28　KA01　MA01　MA04　NA14　ZA75　ZB26

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-107330
(43)Date of publication of application : 08.04.2004

(51)Int.Cl. A61K 31/122
A61P 1/16
A61P 35/00

(21)Application number : 2003-298700
(22)Date of filing : 22.08.2003

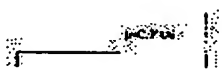
(71)Applicant : EISAI CO LTD
KOMATA MASAO
SHIRATORI YASUSHI
KOIKE YUKIHIRO
YAMAMOTO KYOSUKE
MIZUTA TOSHIHIKO

(72)Inventor : KOIKE YUKIHIRO
SHIRATORI YASUSHI
SHIINA HIDEICHIRO
TERATANI TAKUMA
KOO SHUNTARO
SATO SHINPEI
HAMAMURA KEISUKE
AKAMATSU MASATOSHI
TATEISHI RYOSUKE
FUJISHIMA TOMONORI
SUGATA MIHO
YOSHIDA HARUHIKO
ISHIKAWA TAKASHI
KAWASE TAKEO
KOMATA MASAO
MIZUTA TOSHIHIKO
YASUTAKE TSUTOMU
EGUCHI YUICHIRO
FUJIMOTO MASARU
OZAKI IWATA
WADA IKUKO
YAMAMOTO KYOSUKE

(30)Priority
Priority number : 2002245178 Priority date : 26.08.2002 Priority country : JP

(54) QUINONE-BASED HEPATIC DISEASE-TREATING AGENT

(57)Abstract:
PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an excellent hepatic disease-treating and preventing agent containing menatetrenon as an active ingredient.
SOLUTION: This excellent hepatic disease-treating and preventing agent containing the menetetrenon as the active ingredient is effective to hepatic cancer, especially DCP (Des-γ-Carboxy Prothrombin)



positive liver cancer and is an occurrence inhibitor of tumor infiltration in portal vein. Also, the hepatic disease-treating and preventing agent containing the menatetrenon as the active ingredient exhibits a marked effect for improving prognosis after the treatment of the hepatic cancer, and also an excellent effect as a relapse inhibitor of the cancer. Further, the hepatic disease-treating and preventing agent containing a vitamin K as the active ingredient is provided.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]
[Claim 1]
The liver disease therapy and preventive which contains menatetrenone as an active principle.
[Claim 2]
** according to claim 1 said whose liver disease is hepatic carcinoma.
[Claim 3]
** according to claim 2 said whose hepatic carcinoma is Des-gamma-Carboxy Prothrombin (DCP) positivity hepatic carcinoma.
[Claim 4]
** given in claim 1 which improves the prognosis after a hepatic-carcinoma therapy thru/or any 1 term of 3.
[Claim 5]
** according to claim 4 which is a generating inhibitor of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein.
[Claim 6]
The generating inhibitor of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein which contains menatetrenone as an active principle.
[Claim 7]
The survival rate improvement agent after the hepatic-carcinoma therapy which contains menatetrenone as an active principle.
[Claim 8]
The recurrence inhibitor of the hepatoma which contains menatetrenone as an active principle.
[Claim 9]
The prevention approach of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein characterized by carrying out effective dose administration of the physic which contains menatetrenone as an active principle at a patient.
[Claim 10]
Recurrence restrainning of the hepatoma characterized by carrying out effective dose administration of the physic which contains menatetrenone as an active principle at a patient.
[Claim 11]
Use of the menatetrenone for generating inhibitor manufacture of PVI.
[Claim 12]
Use of the menatetrenone for recurrence control of the hepatoma.
[Claim 13]
The liver disease therapy and preventive which contains vitamin Ks as an active principle.

[Translation done.]

* NOTICES *

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]
[Field of the Invention]
[0001]
the liver disease therapy agent to which this invention makes menatetrenone an active principle — it is related with a hepatic-carcinoma prognosis improvement agent in more detail.
[Background of the Invention]
[0002]
The prognosis is very poor, once it is known that a hepatoma ("HCC" is called hepatocellular carcinoma and the following.) patient will cause portal vein infiltration ("PVI" is called Portal Venous Invasion and the following.) to high rate and PVI occurs. It is known that the high price of Des-gamma-Carboxy Prothrombin ("DCP" is called hereafter.) in a HCC patient is closely connected with subsequent PVI progress (nonpatent literature 1 reference). It is the prothrombin without normal coagulation activity called DCP also with PIVKA-II (ProteinInduced by Vitamin K Absence or Antagonist) here. Vitamin K ("VK" is called hereafter.) It is protein which increasing in the situation which ran short is known and is used as a marker of lack of VK, and the absorption failure of VK. Moreover, it is a vitamin K to HCCcell line of that the DCP value of a blood serum will fall if VK is prescribed for the patient to a DCP high price HCC patient (nonpatent literature 2 reference), and the DCP production by in vitro. - II ("VK-II" is called hereafter.) Controlling [growth of a cell]-by prescribing a medicine for the patient ** is reported (nonpatent literature 3 reference).
[0003]
However, the clinical data about that generating of PVI can be controlled and the thing a prognosis is [a thing] improvable with hepatoma recurrence control were not yet taken by medicating the patient after a HCC therapy with VK-II.
[Nonpatent literature 1] Koike Y. Cancer 2001;91:561-9
[Nonpatent literature 2] Cancer 1992;69:31-8
[Nonpatent literature 3] Hepatology 1995;22:876-82
[Description of the Invention]
[Problem(s) to be Solved by the Invention]
[0004]
Then, this invention aims at offering the outstanding liver disease therapy preventive.
[Means for Solving the Problem]
[0005]
This invention finds out controlling the recurrence after a therapy of hepatic carcinoma for the first time in that administration of the oral VK-II pharmaceutical preparation to a DCP production HCC patient contributes to the PVI generating control and the prognosis improvement after a HCC therapy, and a list, and they make it.
[0006]
The above-mentioned purpose is attained by the liver disease therapy and preventive which contains menatetrenone as an active principle.
[0007]
According to the desirable mode of this invention, in said therapy and preventive, it is characterized by said liver disease being hepatic carcinoma.
[0008]
According to the desirable mode of this invention, in said therapy and preventive, it is characterized by said

hepatic carcinoma being Des-gamma-Carboxy Prothrombin (DCP) positivity hepatic carcinoma.
[0009]
According to the desirable mode of this invention, in said therapy and preventive, it is characterized by improving the prognosis after a hepatic-carcinoma therapy.
[0010]
According to the desirable mode of this invention, said therapy and preventive are characterized by being the generating inhibitor of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein.
[0011]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the generating inhibitor of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein which contains menatetrenone as an active principle.
[0012]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the survival rate improvement agent after the hepatic-carcinoma therapy which contains menatetrenone as an active principle.
[0013]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the recurrence inhibitor of the hepatoma which contains menatetrenone as an active principle.
[0014]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the prevention approach of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein characterized by carrying out effective dose administration of the physic which contains menatetrenone as an active principle at a patient.
[0015]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the recurrence restrainning of the hepatoma characterized by carrying out effective dose administration of the physic which contains menatetrenone as an active principle at a patient.
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by use of the menatetrenone for generating inhibitor manufacture of PVI.
[0016]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by use of the menatetrenone for recurrence control of the hepatoma.
[0017]
Furthermore, the above-mentioned purpose is attained by the liver disease therapy and preventive which contains vitamin Ks as an active principle.
[0018]
The menatetrenone content liver disease therapy agent concerning this invention is excellent in the generating depressor effect of liver disease and PVI [especially as opposed to DCP positivity hepatic carcinoma], and excellent in the improvement effect of the prognosis after a hepatic-carcinoma therapy. Furthermore, the menatetrenone content liver disease therapy agent concerning this invention is very useful to the recurrence control after the therapy of hepatic carcinoma.
[Effect of the Invention]
[0019]
The menatetrenone content liver disease therapy agent by this invention is excellent in the generating depressor effect of liver disease and PVI [especially as opposed to DCP positivity hepatic carcinoma], and excellent in the improvement effect of the prognosis of a hepatic-carcinoma therapy agent.
[0020]
Furthermore, the menatetrenone content liver disease therapy agent by this invention is very useful to the recurrence control after the therapy of hepatic carcinoma.
[Best Mode of Carrying Out the Invention]
[0021]
Although an example is shown and this invention is hereafter explained further to a detail, this invention is not limited to these.
[0022]
From the chronic hepatitis which is the object of this invention, and liver cirrhosis, once hepatic carcinoma carries out oncogenesis and carries out oncogenesis to high rate, it will recur to the high rate after a therapy. For example, it becomes liver cirrhosis from hepatitis C or hepatitis B, and there is a case which recurs after

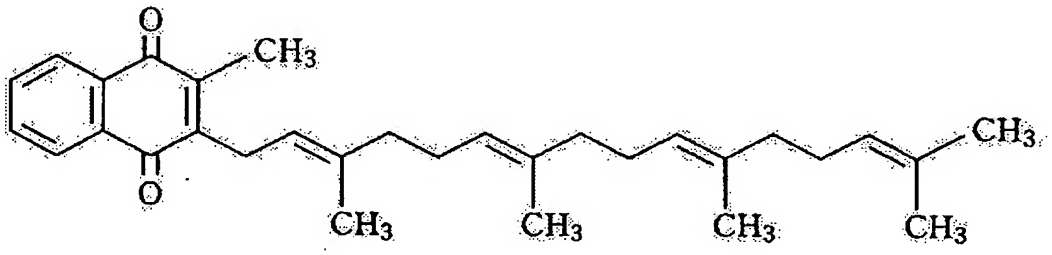
neoplasm excision. According to the liver disease therapy agent of this invention, the prognosis after such a hepatic-carcinoma therapy can be improved very effectively (namely, prevention or the therapy of a recurrence). Moreover, generating of PVI which is one of the recurrence gestalten of hepatic carcinoma with a poor prognosis can be controlled very effectively.

[0023]

The menatetrenone used by this invention is chemical name 2-methyl-3-tetra-prenyl-1,4-naphthoquinone (2-methl-3-tetraprenyl-1, 4-naphthoquinone), and the structure expression is shown below.

[0024]

[Formula 1]



Menatetrenone is a yellow crystal or the oil-like matter, there are not a smell and a taste and light is easy to decompose them. Moreover, it hardly melts into water. what participates in the carboxylation reaction at the time of changing into the gamma-carboxyglutamic acid in which menatetrenone is also called vitamin K-II (VK-II), the pharmacological action is the protein composition process of a blood coagulation factor (prothrombin, VII, IX, X), and glutamic-acid residue has bioactive — it is — a normal prong — fatty tuna — liver composition of a bottle etc. is promoted, activation of a living body's mechanism of hemostasis is carried out, and a hemostatic action is discovered physiologically.

[0025]

The menatetrenone which is a medicinal active principle concerning this invention may be an anhydride, and may form the hydrate. Moreover, although a crystal polymorphism may exist in menatetrenone, it may not be limited, but one of crystal form may be single, and you may be crystal form mixture. Furthermore, the metabolite which it is decomposed in the living body and the menatetrenone concerning this invention produces is also included by the claim of this invention.

[0026]

The menatetrenone used in this invention can be manufactured by the well-known approach, according to the approach indicated by JP,49-55650,A, it can be easily manufactured as a typical example, and also it can also come to hand easily from a synthetic manufacturer. Moreover, menatetrenone can come to hand also as pharmaceutical preparation, such as a capsule and injections. Menatetrenone may be used for the physic concerning this invention as it is, or it may pharmaceutical-preparation-ize by the approach which well-known pharmacologically permissible support etc. blends the components (example: an excipient, a binder, disintegrator, lubricant, a coloring agent, correctives, a stabilizing agent, an emulsifier, absorption enhancers, a surfactant, pH regulator, antiseptics, anti-oxidant, etc.) generally used as a raw material of drugs pharmaceutical preparation, and is used commonly. Moreover, components, such as vitamins and amino acid, may be blended if needed. As dosage forms of pharmaceutical-preparation-izing, a tablet, powder, a fine grain agent, a granule, a capsule, syrups, suppositories, injections, an ointment, cataplasms, etc. are raised.

[0027]

Moreover, in this invention, although especially the administration gestalt of menatetrenone is not limited, it is desirable to prescribe a medicine for the patient in taking orally. The syrups as a trade name Kaytwo capsule (Eisai Co., Ltd. make) and a Glakay capsule (Eisai Co., Ltd. make) can obtain as trade name Kaytwo syrup (Eisai Co., Ltd. make), and the capsule of menatetrenone can obtain injections as trade name Kaytwo N notes (Eisai Co., Ltd. make).

[0028]

The menatetrenone content physic concerning this invention is useful to a liver disease therapy and prevention.

As a desirable dose of menatetrenone, it is 10-200mg/day, and is usually 30-135mg/day still more preferably.
[0029]
[Example]
Although the example of this invention is given to below, and this invention is not limited to these examples. [these] [instantiation] this contractor adds and carries out various modification to the claim not only concerning the example shown below but this application specification — possible — this modification — this application — it is included by the claim.
[0030]
Example 1
As it was the following, the clinical trial (Randomized Prospective Controlled Study) was performed.
[0031]
What has the larger blood serum DCP level among hepatic-carcinoma patients (Patients with Hepatocellular carcinoma) than 60 IU/L (DCP positivity hepatic carcinoma) was included as a test objective. On the other hand, the patient accompanied by portal vein infiltration (portalvenous invasion) and the patient who already has VK metabolism by VK or anti VK agent administration excepted from the test objective. The detail of a test objective is as being shown in Table 1.
[0032]
[Table 1]

試験対象
対象被験者
1. 肝癌患者
2. 血清　DCP levels ≧ 60 IU/L
対象外被験者
1. 門脈浸潤
2. 肝外転移
3. コントロール不良腹水
4. ビリルビン ＞3.0mg/dl
5. Vitamin K 製剤、ワーファリン内服

VK-II投与群
肝癌治療後にvitamin K-II（グラケー）45mg 3X 内服
VK-II非投与群
肝癌の治療のみ
判定
1. 門脈浸潤発生
2. 死亡

Drawing 1 is a patient's selection flow chart. The therapy was presented with 126 hepatic-carcinoma patients from February, 1999 in November, 2001. As a hepatic-carcinoma therapy, the endermic cautery therapy (RFA and/or PEIT), the menstrual blood tubing-therapy (TAE or TAI), or the surgical resection was treated to HCC. Five of these patients were excepted from this candidate for an experiment.
[0033]
Next, 121 patients were divided into the therapy group (treated group;n=60) and the non-treating group (untreated group;n=61) at random. A therapy group is a group to which VK-II (trade-name Glakay: Eisai Co., Ltd. make) will be administered orally in a day in 45mg /after a hepatic-carcinoma therapy, and a non-treating group is a group which is not medicated with VK-II.
[0034]
The trace trial (follow-up) was performed after the hepatic-carcinoma therapy. To the outpatient, the trace trial

conducted the ultrasonic examination (abdomen echo) every three months (receiving ultrasonography every 3months), and performed CT scanning and processing every six months (CT scanevery 6 months), and measured alfa-fetoprotein and DCP for every month by the tumor marker.
[0035]
Table 2 shows a patient's profile. The difference important for each clinical parameter between a therapy group and a non-treating group was not accepted.
[0036]
[Table 2]

Patients Profile

	治療群 (n=60)	非治療群 (n=61)	P
年齢	66.9±7.0	67.3±7.5	.8
性 (男/女)	36/24	45/16	.12
ウイルス (HCV/non HCV)	50/10	52/9	.81
腫瘍径 (mm)	32±11	35±18	.27
腫瘍数	4.0±3.2	4.3±3.5	.66
Child class (A/B or C)	18/42	27/34	.13
アルブミン (g/dl)	3.4±0.5	3.5±0.5	.3
ビリルビン (mg/dl)	1.2±0.7	1.1±0.9	.4
ALT (IU/L)	55±38	61±47	.47
プロトロンビン (%)	78±16	78±14	.99
血小板 ($10^4/mm^3$)	10.8±6.0	11.5±6.6	.52
AFP (ng/L)	2668±7666	1539±7036	.42
DCP (IU/L)	985±2639	1178±5108	.80
PTA with/without	48/12	41/20	.15

average±SD (Median)

Drawing 2 is the graph which showed change of the DCP level in a blood serum. A continuous line expresses a therapy group and the dotted line expresses the non-treating group. In after a hepatic-carcinoma therapy, DCP level fell in the both sides of a therapy group and a non-treating group. Then, the DCP level of a non-treating group increased gradually to having been almost the same for 12 months as for the DCP level of a therapy group.
[0037]
Drawing 3 is the graph which showed change of the incidence rate (Incidenceof PVI development) of PVI. As shown in drawing 3 , in the therapy group, the PVI incidence rate was 2% after one-year progress, and was 23% after two-year progress. On the other hand, in the non-treating group, the PVI incidence rate was 23% after one-year progress, and was 47% after two-year progress (P= 0.018).
[0038]
Drawing 4 is the graph which showed change of a survival rate (Survival Rates). As shown in drawing 4 , the survival rate was 66% after two-year progress in the therapy group, and, on the other hand, was 28% after two-year progress in the non-treating group (P= 0.044).
[0039]
The PVI incidence rate of each group and the survival rate were processed statistically. namely, Cox Proportional Hazard model — using — asking — log-rank — it authorized by law. The average observation period was made into 12 August [**].
[0040]
Controlling very effectively a DCP positivity HCC patient's PVI incidence rate, and making a survival rate increase extremely, and improving the prognosis after a hepatic-carcinoma therapy notably by administering VK-

II pharmaceutical preparation orally, by the above result, was suggested.
Example 2
The following trials were performed in order to examine the depressor effect and the safety of the recurrence after a therapy of the hepatoma by VK-II.
Namely, it will diagnose as the hepatoma from March, 1999 in March, 2001. And the case (61 examples) completely judged to be a necrosis (or curative resection) by Imaging CT after the therapy is entered. The patient ID number tail divided odd number into the VK-II administration group, and divided even number into 2 of the group (control group) non-prescribing a medicine for the patient groups for the entry case, and VK-II pharmaceutical preparation (trade name Glakay; Eisai Co., Ltd. make) was administered orally to the administration group with the dose of 45mg/day. Imaging CT or MRI was performed every three months, and the period to a recurrence was analyzed statistically. That is, it compared with the Kaplan-Meier method (Logrank assay), and the rate (Risk Ratio) with the risk of a recurrence was analyzed by the Cox proportional hazard model.
[0041]
The entry case was average observation period 19.6 months (7-32) in 61 examples (32 administration groups, 29 groups non-prescribing a medicine for the patient), as shown in Table 3.
[0042]
[Table 3]

被験患者	投与群 (32例)	対照群 (29群)
年齢	63.3±7.5 (48-75)	64.5±6.7 (45-74)
性 (M/F)	23/9	18/11
病因 (C型/B型/B+C型)	28/3/1	26/2/1
飲酒歴 (常習+非常習)	10/22	3/26
初発/再発	15/17	14/15
腫瘍径 (mm)	17.7±5.1 (10-30)	19.4±6.9 (10-38)
腫瘍数	1.50±0.88 (1-4)	1.48±0.74 (1-3)
Log AFP (ng/ml)	1.47±0.61 (0.60-3.09)	1.72±0.91 (0.48-3.88)
PIVKA-II (mAU/ml)	41.8±65.4 (8-346)	70.3±104.1 (7-417)
肝機能 (LD A/B/C)	15/16/1	13/15/1
治療法 (切除/非切除)	1/31	3/26
平均観察期間 (月)	24.3±7.1 (13-37)	24.2±8.3 (12-37)

When the accumulation recurrence rate of hepatic carcinoma was searched for, the one-year recurrence rate was :(VK-II administration group) (control group) =12.5%:55.2%, and the two-year recurrence rate was :(VK-II administration group) (control group) =39.6%:85.5%. From this, the accumulation recurrence rate of hepatic carcinoma was intentionally controlled in the VK-II administration group as compared with the control group.
[0043]
Drawing 5 is the graph which showed the effectiveness of VK-II administration over hepatic-carcinoma recurrence control (50% control). As shown in drawing 5 , the period to 50% recurrence was ten months in the control group to having been 26 months by the VK-II administration group.
[0044]
Moreover, when the accumulation recurrence rate of hepatic carcinoma was similarly searched for about the case where it restricts to a HCV case (example of C type liver inflammation), the one-year recurrence rate was :

(VK-II administration group) (control group) =7.1%:61.5%, and the two-year recurrence rate was :(VK-II administration group) (control group) =37.8%:87.2%. From this, when it restricted to a HCV case, the accumulation recurrence rate of hepatic carcinoma was intentionally controlled in the VK-II administration group as compared with the control group.
Drawing 6 is the graph which showed the result at the time of restricting to a HCV case in the effectiveness verification test of the VK-II administration to hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence). As shown in drawing 6 , the period to 50% recurrence was ten months in the control group to having been 26 months by the VK-II administration group.
[0045]
Drawing 9 is drawing having shown the result of having analyzed the rate (Risk Ratio=RR) with recurrence risk by the Cox proportional hazard model. When Risk Ratio to a hepatic-carcinoma recurrence set a control group to 1, and VK-II administration groups are 0.329 and about 1/3 and it restricted to the HCV case especially, it was set to 0.210 by VK-II administration, and danger fell [as shown in drawing 9 ,] to about 1/5.
[0046]
Drawing 7 is the graph which showed the result at the time of removing the example of a local recurrence in the effectiveness verification test of the VK-II administration to hepatic-carcinoma recurrence control (50% control) (VK-II administration group: 29 examples, group non-prescribing a medicine for the patient : 22 examples). Moreover, drawing 8 is a graph which shows the result at the time of removing the example of a recurrence for less than six months among the effectiveness of VK-II administration over hepatic-carcinoma recurrence control (50% control) (VK-II administration group: 31 examples, group non-prescribing a medicine for the patient : 22 examples). As shown in drawing 7 and drawing 8 , the accumulation recurrence rate of hepatic carcinoma was intentionally controlled in the VK-II administration group as compared with the control group also in these cases.

[0047]
Drawing 10 is the graph which showed the result of having analyzed DCP at the time of a recurrence therapy before. As shown in drawing 10 R> 0, in the example of a recurrence of a VK-II administration group, altogether, DCP is negative, and does not have a side effect, either and the example of omission was not accepted, either.
[0048]
The operation about infiltration and transition of the hepatic-carcinoma cell of VK-II concerning this application was investigated in in vitro. invasion assay using HepG2 cell and the MATORI gel chamber as an operation over infiltration ability examined. Consequently, it was checked that the number of the cells which passed through the inside of MATORIGERU on the concentration dependence target by addition of VK-II decreases. As an operation about transition ability, the Westernblot method considered the operation over the manifestation of an extracellular matrix dialytic ferment (NMP) of VK-II. When NMP-1 at the time of adding VK-II into a hepatic-carcinoma cell and the protein manifestation of NMP-3 were investigated, it turned out that the manifestation is controlled. Although it is data of invitro, it is possible that VK-II has controlled infiltration and transition of a hepatic-carcinoma cell with these.
[Brief Description of the Drawings]
[0049]
[Drawing 1] Drawing 1 is a patient's sorting flow chart.
[Drawing 2] Drawing 2 is the graph which showed change of the DCP level in a blood serum.
[Drawing 3] Drawing 3 is the graph which showed change of the incidence rate of PVI.
[Drawing 4] Drawing 4 is the graph which showed change of a survival rate.
[Drawing 5] Drawing 5 is the graph which showed the effectiveness of VK-II administration over hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence).
[Drawing 6] Drawing 6 is the graph which showed the result of only a HCV case in the effectiveness verification test of the VK-II administration to hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence).
[Drawing 7] Drawing 7 is the graph which showed the result at the time of removing the example of a local recurrence in the effectiveness verification test of the VK-II administration to hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence).
[Drawing 8] Drawing 8 is a graph which shows the result at the time of removing the example of a recurrence for less than six months among the effectiveness of VK-II administration over hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence).
[Drawing 9] Drawing 9 is drawing having shown the result of having analyzed the rate (Risk Ratio=RR) with

recurrence risk by the Cox proportional hazard model.
[Drawing 10] Drawing 10 is the graph which showed the result of having analyzed DCP at the time of a recurrence therapy before.

[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL FIELD

[Field of the Invention]
[0001]
the liver disease therapy agent to which this invention makes menatetrenone an active principle — it is related with a hepatic-carcinoma prognosis improvement agent in more detail.

[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

PRIOR ART

[Background of the Invention]
[0002]
The prognosis is very poor, once it is known that a hepatoma ("HCC" is called hepatocellular carcinoma and the following.) patient will cause portal vein infiltration ("PVI" is called Portal Venous Invasion and the following.) to high rate and PVI occurs. It is known that the high price of Des-gamma-Carboxy Prothrombin ("DCP" is called hereafter.) in a HCC patient is closely connected with subsequent PVI progress (nonpatent literature 1 reference). It is the prothrombin without normal coagulation activity called DCP also with PIVKA-II (ProteinInduced by Vitamin K Absence or Antagonist) here. Vitamin K ("VK" is called hereafter.) It is protein which increasing in the situation which ran short is known and is used as a marker of lack of VK, and the absorption failure of VK. Moreover, it is a vitamin K to HCCcell line of that the DCP value of a blood serum will fall if VK is prescribed for the patient to a DCP high price HCC patient (nonpatent literature 2 reference), and the DCP production by in vitro. - II ("VK-II" is called hereafter.) Controlling [growth of a cell]-by prescribing a medicine for the patient ** is reported (nonpatent literature 3 reference).
[0003]
However, the clinical data about that generating of PVI can be controlled and the thing a prognosis is [a thing] improvable with hepatoma recurrence control were not yet taken by medicating the patient after a HCC therapy with VK-II.
[Nonpatent literature 1] Koike Y. Cancer 2001;91:561-9
[Nonpatent literature 2] Cancer 1992;69:31-8
[Nonpatent literature 3] Hepatology 1995;22:876-82

[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

EFFECT OF THE INVENTION

[Effect of the Invention]
[0019]
The menatetrenone content liver disease therapy agent by this invention is excellent in the generating depressor effect of liver disease and PVI [especially as opposed to DCP positivity hepatic carcinoma], and excellent in the improvement effect of the prognosis of a hepatic-carcinoma therapy agent.
[0020]
Furthermore, the menatetrenone content liver disease therapy agent by this invention is very useful to the recurrence control after the therapy of hepatic carcinoma.

[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL PROBLEM

[Problem(s) to be Solved by the Invention]
[0004]
Then, this invention aims at offering the outstanding liver disease therapy preventive.

[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

MEANS

[Means for Solving the Problem]
[0005]
This invention finds out controlling the recurrence after a therapy of hepatic carcinoma for the first time in that administration of the oral VK-II pharmaceutical preparation to a DCP production HCC patient contributes to the PVI generating control and the prognosis improvement after a HCC therapy, and a list, and they make it.
[0006]
The above-mentioned purpose is attained by the liver disease therapy and preventive which contains menatetrenone as an active principle.
[0007]
According to the desirable mode of this invention, in said therapy and preventive, it is characterized by said liver disease being hepatic carcinoma.
[0008]
According to the desirable mode of this invention, in said therapy and preventive, it is characterized by said hepatic carcinoma being Des-gamma-Carboxy Prothrombin (DCP) positivity hepatic carcinoma.
[0009]
According to the desirable mode of this invention, in said therapy and preventive, it is characterized by improving the prognosis after a hepatic-carcinoma therapy.
[0010]
According to the desirable mode of this invention, said therapy and preventive are characterized by being the generating inhibitor of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein.
[0011]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the generating inhibitor of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein which contains menatetrenone as an active principle.
[0012]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the survival rate improvement agent after the hepatic-carcinoma therapy which contains menatetrenone as an active principle.
[0013]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the recurrence inhibitor of the hepatoma which contains menatetrenone as an active principle.
[0014]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the prevention approach of the neoplasm infiltration (PVI) in a portal vein characterized by carrying out effective dose administration of the physic which contains menatetrenone as an active principle at a patient.
[0015]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by the recurrence restrainning of the hepatoma characterized by carrying out effective dose administration of the physic which contains menatetrenone as an active principle at a patient.
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by use of the menatetrenone for generating inhibitor manufacture of PVI.
[0016]
Moreover, the above-mentioned purpose is attained by use of the menatetrenone for recurrence control of the hepatoma.

[0017]
Furthermore, the above-mentioned purpose is attained by the liver disease therapy and preventive which contains vitamin Ks as an active principle.
[0018]
The menatetrenone content liver disease therapy agent concerning this invention is excellent in the generating depressor effect of liver disease and PVI [especially as opposed to DCP positivity hepatic carcinoma], and excellent in the improvement effect of the prognosis after a hepatic-carcinoma therapy. Furthermore, the menatetrenone content liver disease therapy agent concerning this invention is very useful to the recurrence control after the therapy of hepatic carcinoma.

[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]
[0049]
[Drawing 1] Drawing 1 is a patient's sorting flow chart.
[Drawing 2] Drawing 2 is the graph which showed change of the DCP level in a blood serum.
[Drawing 3] Drawing 3 is the graph which showed change of the incidence rate of PVI.
[Drawing 4] Drawing 4 is the graph which showed change of a survival rate.
[Drawing 5] Drawing 5 is the graph which showed the effectiveness of VK-II administration over hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence).
[Drawing 6] Drawing 6 is the graph which showed the result of only a HCV case in the effectiveness verification test of the VK-II administration to hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence).
[Drawing 7] Drawing 7 is the graph which showed the result at the time of removing the example of a local recurrence in the effectiveness verification test of the VK-II administration to hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence).
[Drawing 8] Drawing 8 is a graph which shows the result at the time of removing the example of a recurrence for less than six months among the effectiveness of VK-II administration over hepatic-carcinoma recurrence control (50% recurrence).
[Drawing 9] Drawing 9 is drawing having shown the result of having analyzed the rate (Risk Ratio=RR) with recurrence risk by the Cox proportional hazard model.
[Drawing 10] Drawing 10 is the graph which showed the result of having analyzed DCP at the time of a recurrence therapy before.

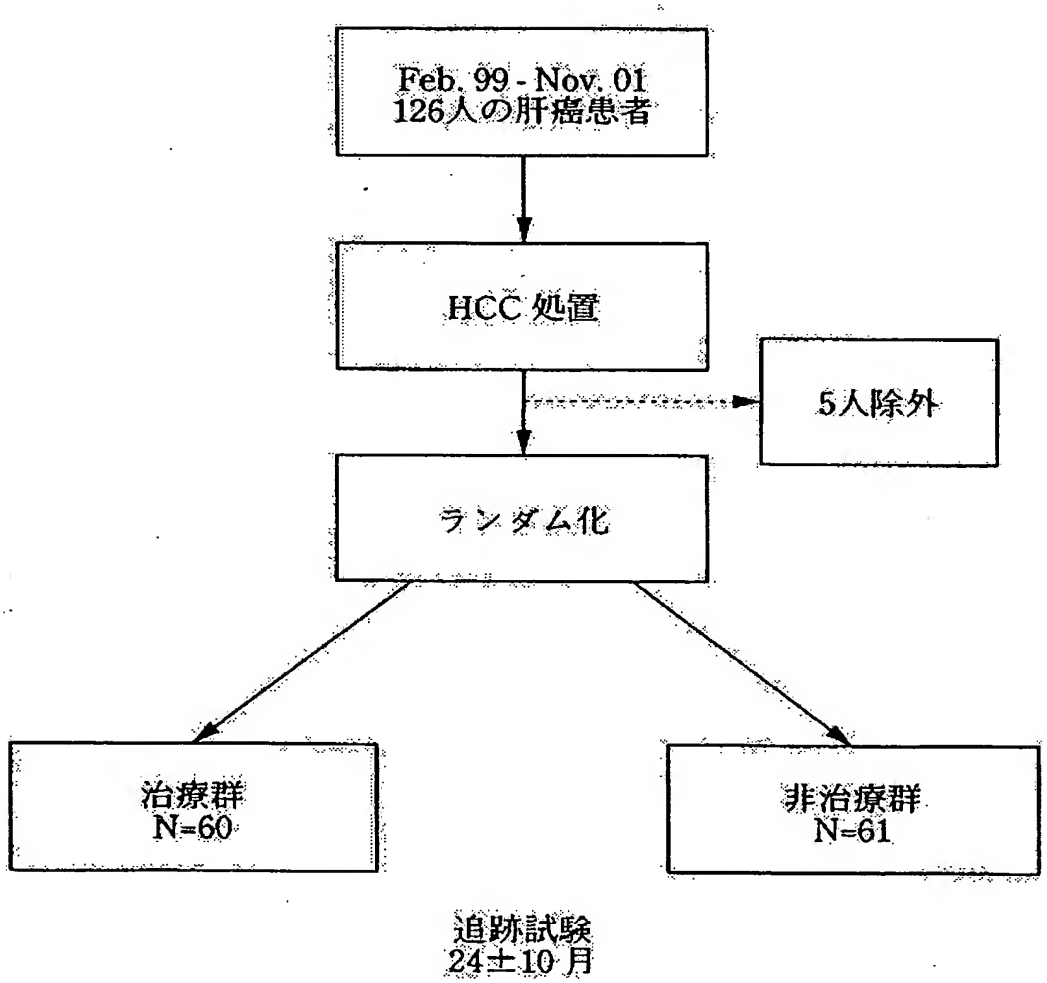
[Translation done.]

* NOTICES *

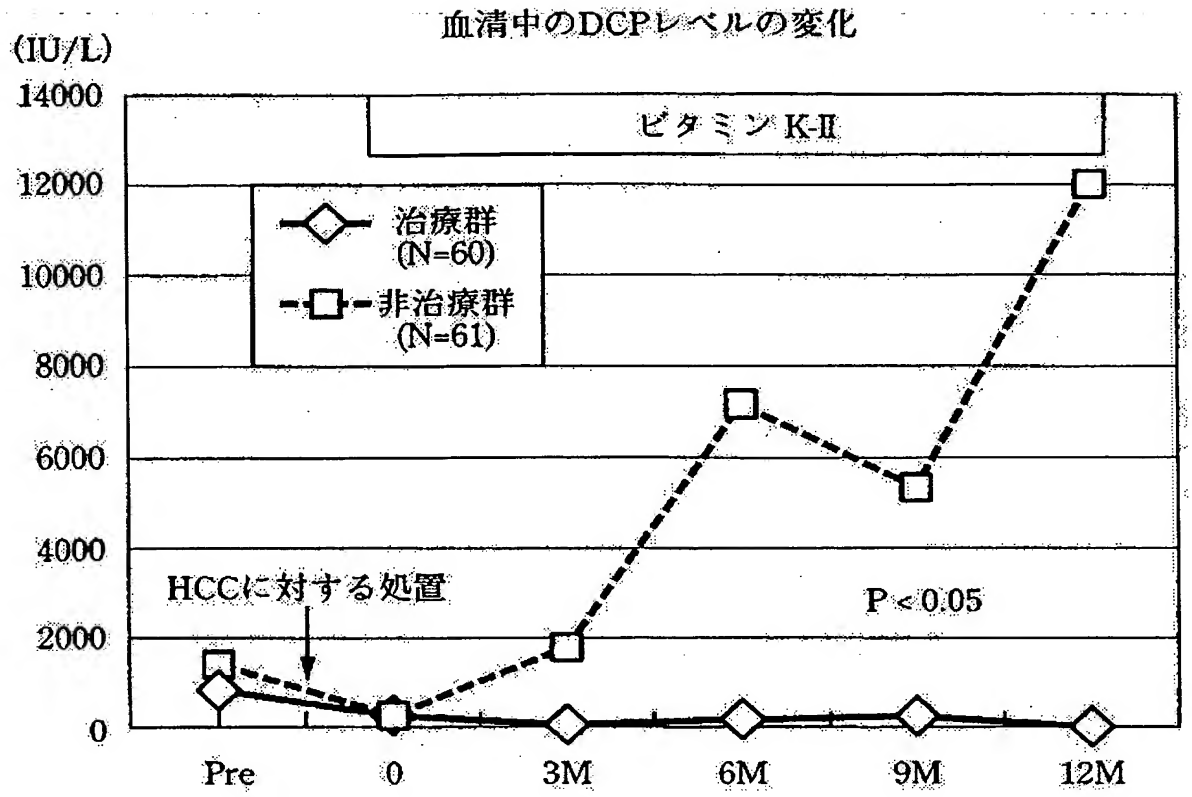
1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

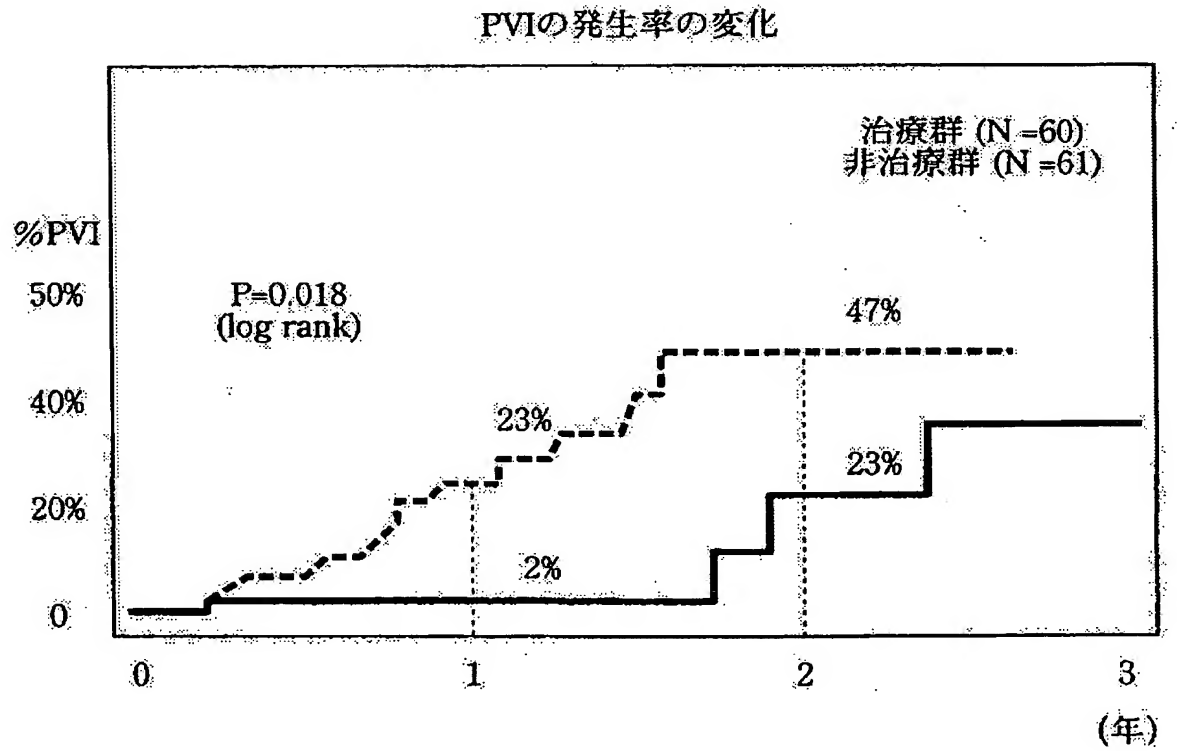
[Drawing 1]



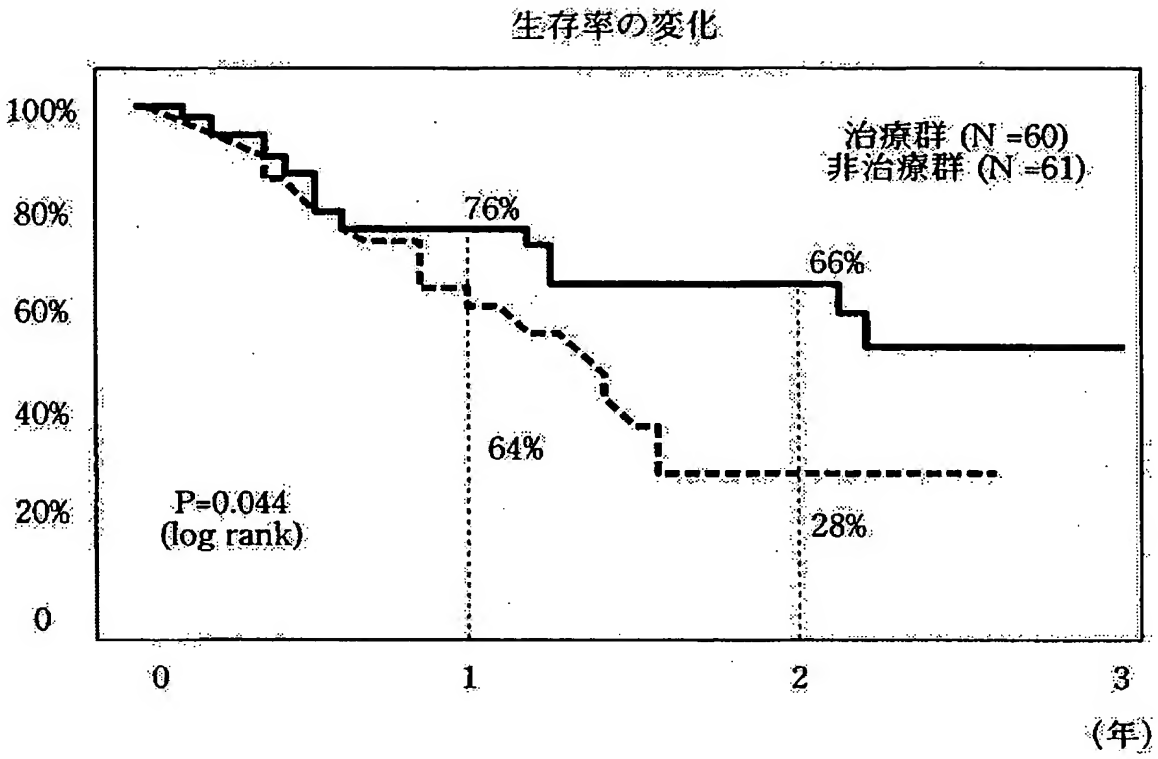
[Drawing 2]


血清中のDCPレベルの変化
(IU/L)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
ビタミンK-II
治療群
(N=60)
非治療群
(N=61)
HCCに対する処置
P<0.05
Pre
0
3M
6M
9M
12M

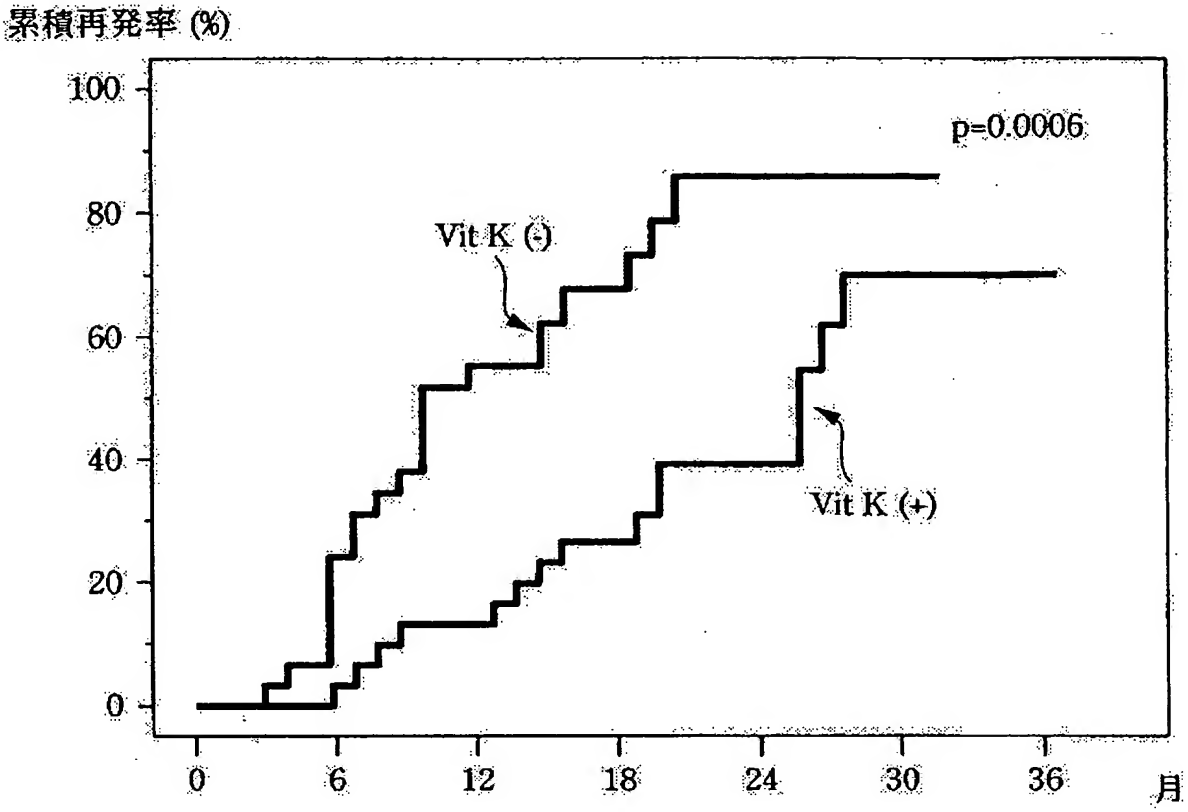
[Drawing 3]


PVIの発生率の変化
治療群 (N=60)
非治療群 (N=61)
%PVI
50%
40%
20%
0
P=0.018
(log rank)
47%
23%
23%
2%
0
1
2
3
(年)

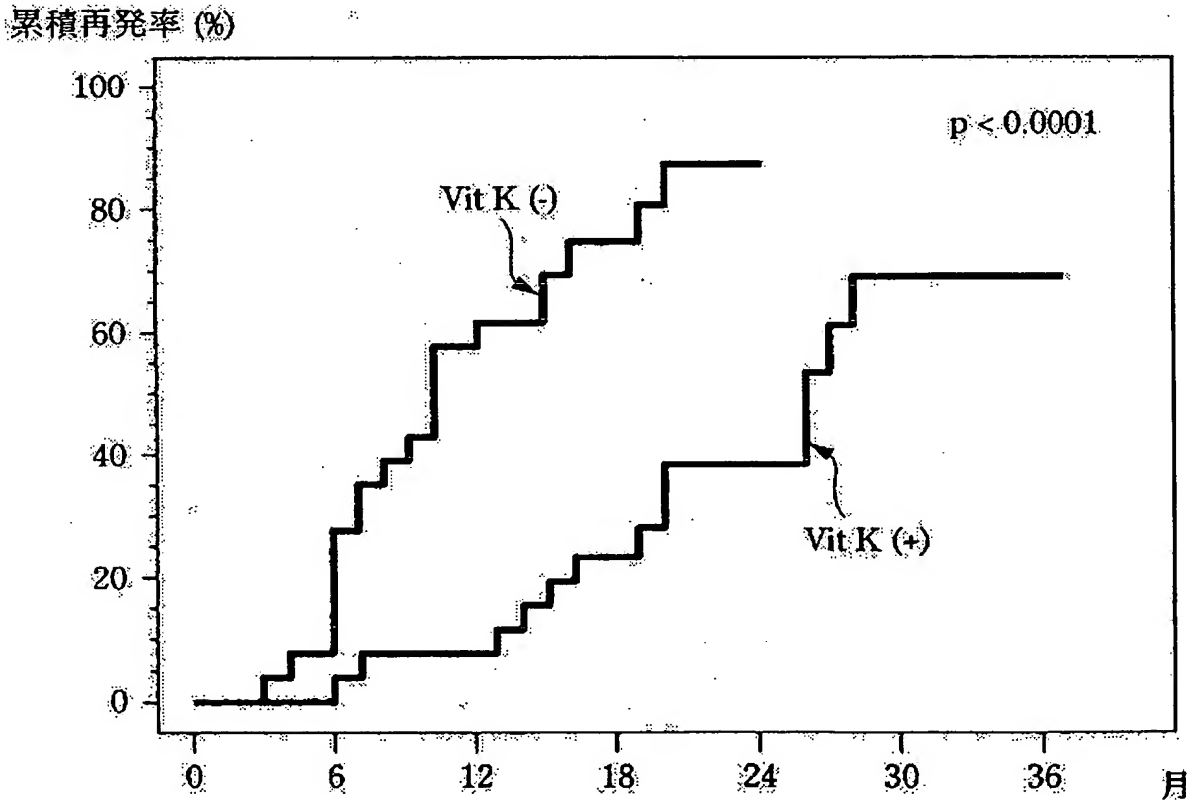
[Drawing 4]



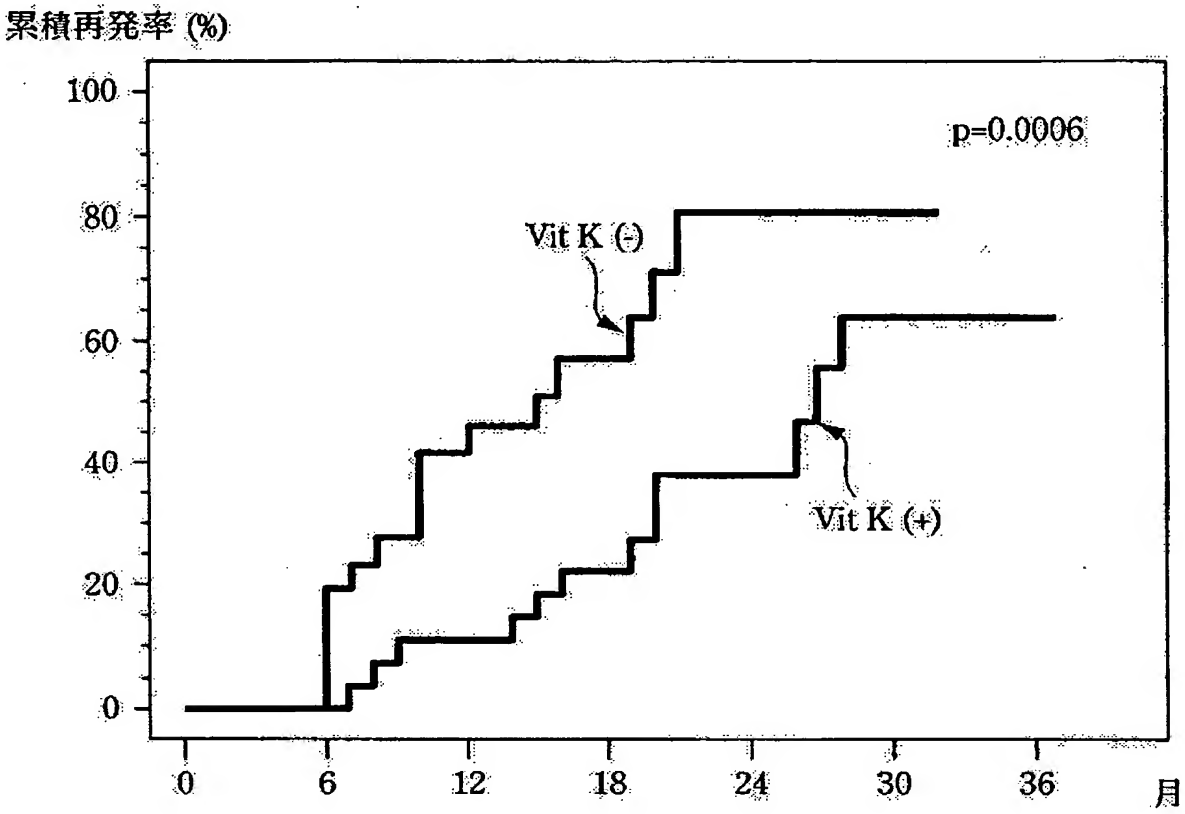
[Drawing 5]


累積再発率 (%)
100
80
60
40
20
0
p=0.0006
Vit K (-)
Vit K (+)
0
6
12
18
24
30
36
月

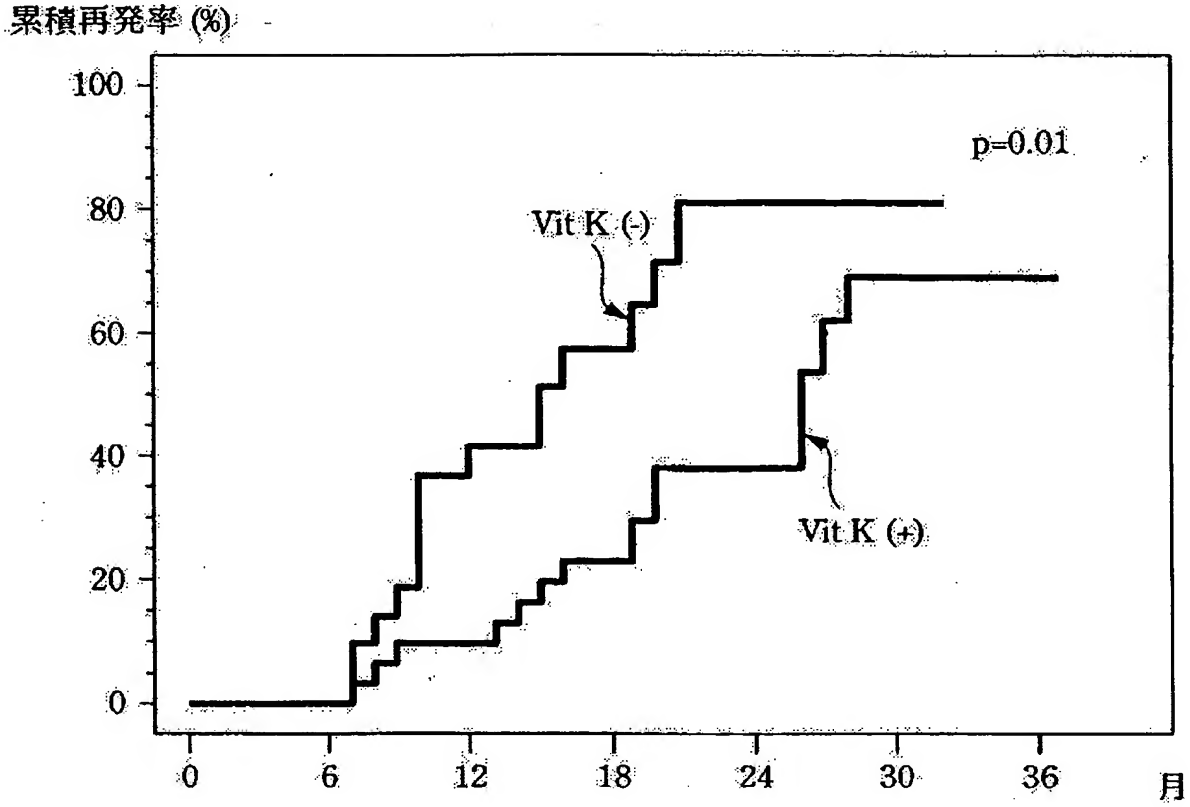
[Drawing 6]


累積再発率 (%)
100
80
60
40
20
0
p < 0.0001
Vit K (-)
Vit K (+)
0
6
12
18
24
30
36
月

[Drawing 7]



[Drawing 8]

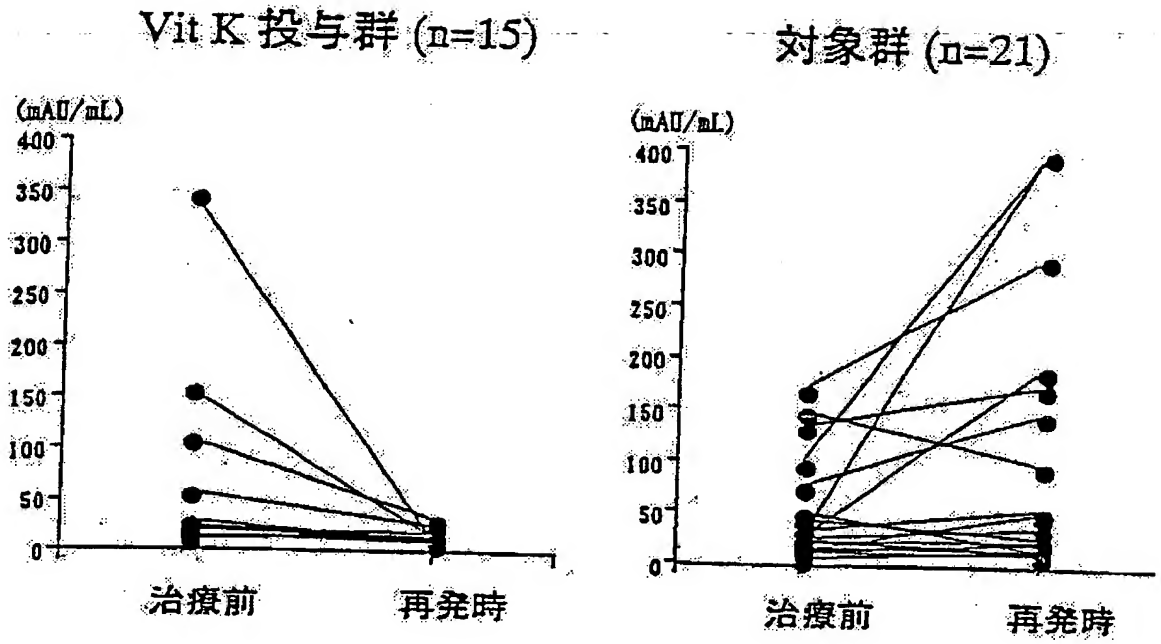


[Drawing 9]

Cox比例ハザードモデルによる肝癌再発危険の割合 (RR)

		RR	p	95% C.I.
全症例	VK-II非投与	1		
	VK-II投与	0.329	0.0013	0.167-0.648
HCV例	VK-II非投与	1		
	VK-II投与	0.210	0.0001	0.094-0.468

[Drawing 10]



[Translation done.]